



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

E.T.S.I. TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA DE TECNOLOGÍAS DE TELECOMUNICACIÓN

Caracterización de los cambios en la actividad neuronal asociados con la maduración cerebral mediante medidas de conectividad y sincronización

Autor:

D. Pablo Manuel Molina Abadía

Tutor:

D. Jesús Poza Crespo

Valladolid, Julio de 2016

TÍTULO: Caracterización de los cambios en la actividad neuronal asociados con la maduración cerebral mediante medidas de conectividad y sincronización

AUTOR: D. Pablo Manuel Molina Abadía

TUTOR: D. Jesús Poza Crespo

DEPARTAMENTO: Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática

TRIBUNAL

PRESIDENTE: Dña. María García Gadañón

VOCAL: D. Jesús Poza Crespo

SECRETARIO: D. Carlos Gómez Peña

SUPLENTE: D. Roberto Hornero Sánchez

SUPLENTE: D. Miguel López Coronado

FECHA: Julio de 2016

CALIFICACIÓN:

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera dar las gracias a mi tutor Jesús Poza Crespo por su tiempo y ayuda durante todos estos meses, así como los consejos para la realización de este Trabajo Fin de Grado. También agradecer la colaboración de los miembros del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid.

Gracias a mis padres por la ayuda proporcionada en los temas médicos a la hora de escribir la memoria y por último dar las gracias a mi hermana y mis amigos por todo el apoyo incondicional durante toda la carrera.

RESUMEN

En este Trabajo Fin de Grado se han analizado los patrones de maduración cerebral de 220 sujetos sanos, con edades comprendidas entre 7 y 84 años, divididos en 8 grupos. Para ello se han empleado registros magnetoencefalográficos (MEG), que recogen las señales magnéticas generadas por el cerebro de forma no invasiva.

Los cambios que provoca la edad en la actividad neuronal se analizaron mediante varias medidas de conectividad y sincronización. En concreto, se aplicaron la coherencia (COH), la parte imaginaria de la coherencia (ICOH), el *phase locking value* (PLV) y la *synchronization likelihood* (SL). Estas medidas de acoplamiento neuronal se calcularon en las bandas de frecuencia convencionales en neurofisiología: delta (1-4 Hz), zeta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta-1 (13-30 Hz), beta-2 (30-40 Hz) y gamma (30-65 Hz).

Los resultados obtenidos para las medidas de conectividad y sincronización fueron similares. No obstante, en el caso del PLV se encontraron diferencias significativas en los patrones de sincronización de las bandas beta-2 y gamma al comparar los grupos de edad II (10-19 años) y III (20-29 años). Concretamente, se observó un descenso de la sincronización neuronal conforme aumentaba la edad.

ABSTRACT

In this Final Degree Project cerebral maturation patterns of 220 healthy subjects, with ages ranging from 7 to 84 years, divided into 8 groups, were analysed. For this purpose, magnetoencephalographic (MEG) recordings were used. They reflect magnetic fields generated by the brain in a non-invasive way.

In order to analyse the changes in neural activity caused by the aging, four connectivity and synchronization measures were employed. Specifically, the selected methods were: the coherence (COH), the imaginary part of coherence (ICOH), the phase locking value (PLV) and the synchronization likelihood (SL). These measures of neuronal coupling were calculated in the conventional EEG frequency bands: delta (1-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), beta-1 (13-30 Hz), beta-2 (30-40 Hz) and gamma (30-65 Hz).

The results obtained for the connectivity and synchronization measures were similar. However, in the case of PLV statistically significant differences were found in the synchronization patterns for the beta-2 and gamma bands, when comparing age groups II (10-19 years) and III (20-29 years). Specifically, a decrease in neuronal synchronization was observed with increasing age.

PALABRAS CLAVE

Magnetoencefalografía, conectividad, sincronización, maduración cerebral, bandas de frecuencia.

KEYWORDS

Magnetoencephalography, connectivity, synchronization, brain maturation, frequency bands.

Índice general

RESUMEN	I
ABSTRACT	III
PALABRAS CLAVE / KEYWORDS	V
ÍNDICE GENERAL	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE TABLAS	XIII
Capítulo 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS	2
1.1.1. DEFINICIÓN DE SEÑAL BIOMÉDICA	2
1.1.2. OBTENCIÓN Y DIGITALIZACIÓN DE SEÑALES BIOMÉDICAS	2
1.2. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	3
1.3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	4
1.4. OBJETIVOS DEL TRABAJO	5
1.5. METODOLOGÍA EMPLEADA	5
1.6. ESTRUCTURA DEL TFG	5
Capítulo 2. MADURACIÓN CEREBRAL	7
2.1. INTRODUCCIÓN	8
2.2. MADURACIÓN CEREBRAL Y NEUROIMAGEN	10
2.3. UTILIDAD DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA EN EL ESTUDIO DE LA MADURACIÓN CEREBRAL	12

Capítulo 3. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA.....	15
3.1. INTRODUCCIÓN.....	16
3.2. FUNDAMENTOS DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	17
3.2.1. SENSORES SQUID.....	18
3.2.2. GRADIÓMETROS Y ELIMINACIÓN DEL RUIDO.....	19
3.3. DETECCIÓN Y REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MAGNÉTICA CEREBRAL	20
3.4. CARACTERÍSTICAS DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	23
Capítulo 4. SUJETOS Y SEÑALES.....	25
4.1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	26
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS SEÑALES MEG	26
4.3. RECHAZO DE ARTEFACTOS	28
Capítulo 5. MÉTODOS	29
5.1. INTRODUCCIÓN.....	30
5.2. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD Y SINCRONIZACIÓN.....	30
5.2.1. Coherencia.....	30
5.2.2. <i>Phase Locking Value</i>	31
5.2.3. <i>Synchronization Likelihood</i>	31
5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
Capítulo 6. RESULTADOS.....	35
6.1. INTRODUCCIÓN.....	36
6.2. PREPROCESADO	36
6.3. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD Y SINCRONIZACIÓN.....	36
6.3.1. Coherencia.....	37
6.3.2. Parte imaginaria de la coherencia.....	37
6.3.3. <i>Phase Locking Value</i>	37

6.3.4. <i>Synchronization Likelihood</i>	41
Capítulo 7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	43
7.1. INTRODUCCIÓN	44
7.2. DISCUSIÓN	44
7.2.1. ESTUDIOS PREVIOS CON LA MISMA BASE DE SEÑALES.....	44
7.2.2. OTROS ESTUDIOS PREVIOS.....	45
7.2.3. DIFERENCIAS ENTRE MEDIDAS DE CONECTIVIDAD Y SINCRONIZACIÓN.....	46
Capítulo 8. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS	49
8.1. OBJETIVOS ALCANZADOS	50
8.2. CONCLUSIONES	50
8.3. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	51
Apéndice A. SIGLAS	53
BIBLIOGRAFÍA.....	55

Índice de figuras

<i>Figura 1. Evolución de la sustancia gris cortical a lo largo del desarrollo.</i>	<i>11</i>
<i>Figura 2. Campo magnético creado por la actividad neuronal al paso del impulso nervioso.</i>	<i>16</i>
<i>Figura 3. Equipo MEG perteneciente a la Universidad Politécnica de Madrid.....</i>	<i>16</i>
<i>Figura 4. Sistema de captación del campo magnético inducido por las dendritas de las neuronas piramidales y captado por un SQUID.....</i>	<i>18</i>
<i>Figura 5. Esquema de un gradiómetro y de la captación del campo magnético.....</i>	<i>19</i>
<i>Figura 6. Registro MEG y localización de la fuente de la descarga de la actividad cerebral intercrítica, que es representada por un dipolo.....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 7. Diagrama con los sensores MEG agrupados en 5 regiones: anterior, central, lateral derecha, lateral izquierda y posterior.</i>	<i>27</i>
<i>Figura 8. Valores de COH ordenados por grupos de edad y bandas de frecuencia. Para cada banda de frecuencia, la primera fila representa los patrones espaciales de COH en cada grupo de edad, mientras que la segunda fila resume los resultados del análisis estadístico entre pares de grupos de edad consecutivos.</i>	<i>38</i>
<i>Figura 9. Valores de ICOH ordenados por grupos de edad y bandas de frecuencia. Para cada banda de frecuencia, la primera fila representa los patrones espaciales de ICOH en cada grupo de edad, mientras que la segunda fila resume los resultados del análisis estadístico entre pares de grupos de edad consecutivos.</i>	<i>39</i>
<i>Figura 10. Valores del PLV ordenados por grupos de edad y bandas de frecuencia. Para cada banda de frecuencia, la primera fila representa los patrones espaciales del PLV en cada grupo de edad, mientras que la segunda fila resume los resultados del análisis estadístico entre pares de grupos de edad consecutivos.</i>	<i>40</i>
<i>Figura 11. Valores de SL ordenados por grupos de edad y bandas de frecuencia. Para cada banda de frecuencia, la primera fila representa los patrones espaciales de SL en cada grupo de edad, mientras que la segunda fila resume los resultados del análisis estadístico entre pares de grupos de edad consecutivos.....</i>	<i>42</i>

Índice de tablas

Tabla 1. Datos sociodemográficos de los grupos de edad analizados. SD: Desviación estándar26

Tabla 2. Bandas de frecuencia analizadas27

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS.....	2
1.1.1. DEFINICIÓN DE SEÑAL BIOMÉDICA.....	2
1.1.2. OBTENCIÓN Y DIGITALIZACIÓN DE SEÑALES BIOMÉDICAS.....	2
1.2. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA.....	3
1.3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	4
1.4. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	5
1.5. METODOLOGÍA EMPLEADA.....	5
1.6. ESTRUCTURA DEL TFG.....	5

1.1. PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS

1.1.1. DEFINICIÓN DE SEÑAL BIOMÉDICA

Las señales biomédicas son todas aquellas que tienen su origen en los procesos biológicos que se desarrollan en un organismo vivo y se define como la variación de una corriente eléctrica u otra magnitud generada en un sistema biológico y que se utiliza con fines diagnósticos (Cohen, 2000).

Típicamente, consisten en registros espaciales, temporales o espaciotemporales de procesos biológicos como el latido cardiaco, las contracciones musculares, la secreción de sustancias químicas por parte de las células o la transmisión de impulsos nerviosos y esta actividad eléctrica, química o mecánica que ocurre durante estos eventos biológicos, produce señales que pueden ser medidas y analizadas y utilizarse para entender los mecanismos fisiológicos subyacentes.

Gracias al desarrollo en el procesamiento de señales acontecido en las últimas décadas, se ha impulsado la utilización de las señales biomédicas como método objetivo, fiable y reproducible, en la investigación y el diagnóstico médico (Bronzino, 2006).

Las señales biomédicas pueden ser de distintos tipos según el proceso biológico que las origine, y se pueden clasificar en (Bronzino, 2006):

- Señales de bioimpedancia.
- Señales bioacústicas.
- Señales biomagnéticas.
- Señales biomecánicas.
- Señales bioquímicas.
- Señales bioópticas.
- Señales bioeléctricas.

En concreto, en este Trabajo de Fin de Grado (TFG) nos centraremos en las señales biomagnéticas, que pueden tener su origen en diversos órganos como el corazón, los pulmones y el sistema nervioso central, y que producen campos magnéticos extremadamente débiles que pueden detectarse por medio de sensores electromagnéticos de flujo. Su medición puede aportar información que no se puede obtener de ningún otro tipo de bioseñales (Aston, 1990).

1.1.2. OBTENCIÓN Y DIGITALIZACIÓN DE SEÑALES BIOMÉDICAS

Como hacíamos referencia anteriormente las señales biomédicas suelen ser muy débiles y además contienen en la mayor parte de los casos ruido innecesario y además suelen estar enmascaradas por otras señales biomédicas, por lo que el proceso de obtención de datos de las mismas suele ser difícil.

El procedimiento de obtención de señales biomédicas suele ser el siguiente:

- i) Detección de la señal biomédica bien directamente en una célula o a través de la piel utilizando un sensor.
- ii) Amplificación y filtro de la señal biomédica.
- iii) Procesamiento de la bioseñal pasándola por un conversor analógico/digital que convierte la señal analógica continua en una señal digital discreta, que puede ser almacenada y procesada en un ordenador (Poza, 2008; Solimán y Srinath, 1999).

En la adquisición y análisis de las señales biomédicas nos encontramos con varias dificultades. Para comenzar, es costoso acceder a las variables a medir ya que los sistemas y órganos de interés están en el interior del cuerpo humano. La fuente de este tipo de señales fisiológicas es variable y hay que tener en cuenta las interrelaciones e interacciones entre ellas. Otra dificultad a reseñar es el efecto de la instrumentación o procedimientos de medida y la influencia de artefactos e interferencias fisiológicas causadas por movimientos musculares involuntarios. Por último, aunque es lo más importante, hay que velar por la seguridad del paciente (Sánchez Morillo, 2008).

En el presente TFG se estudiará en concreto la señal de la actividad magnética espontánea producida por el encéfalo denominada magnetoencefalograma (MEG).

1.2. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

La magnetoencefalografía se ha desarrollado en los últimos 20 años como una técnica de neuroimagen funcional que permite captar los campos magnéticos generados por los potenciales postsinápticos (excitatorios e inhibitorios), que tienen lugar en las dendritas de las neuronas del córtex cerebral. Una de sus principales ventajas es que los campos magnéticos apenas se degradan por el paso a través de los diferentes tejidos, como ocurre con las corrientes de volumen que capta el electroencefalograma (EEG). Por tanto, es capaz de medir en tiempo real (milisegundos) y de forma directa las señales neuronales (Maestu *et ál.*, 2005).

La principal aplicación de la magnetoencefalografía es la evaluación funcional cerebral en enfermedades como la epilepsia entre otras y el mapeo de funciones sensorio-motrices. Esta tecnología se basa en la captación de la actividad magnética del cerebro, tanto espontánea como en respuesta a estímulos, de manera no invasiva, proporcionando la localización de las fuentes neuronales responsables de esta actividad, pudiéndose integrar sobre imágenes de resonancia magnética en lo que se conoce como *Magnetic Source Imaging* (MSI) (Min *et ál.*, 2013).

La capacidad de la MEG, tanto en análisis como en organización de la información recibida, es muy elevada y permite valorar en milisegundos la actividad cerebral y organizar mapas funcionales cerebrales con una delimitación espacial detallada de la estructura cerebral. Esto permite generar mapas funcionales de la actividad cerebral capaces de ser organizados y representados temporal y espacialmente (Mulas *et ál.*, 2006).

Existen diferentes técnicas de estudio de la actividad cerebral que podemos comparar con la MEG (Leahy *et ál.*, 1998):

- Frente a las técnicas que miden o valoran la estructura cerebral, la resonancia magnética (RM) o la tomografía axial computerizada (TAC), la MEG nos da información sobre los procesos funcionales de la anatomía cerebral con menor resolución espacial pero con mayor resolución temporal.
- En relación a las técnicas que miden o estudian el metabolismo cerebral, como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) o la tomografía por emisión de positrones (PET), proporciona información sobre diferentes cambios vasculares y metabólicos subyacentes a la actividad neuronal con una resolución temporal muy limitada y lejos del tiempo real de los procesos funcionales.
- En comparación con técnicas que estudian o miden procesos bioeléctricos, como la EEG, la resolución temporal es similar, pero la resolución espacial es mucho mayor en MEG. Por otro lado, las señales registradas por la EEG se ven afectadas por los diferentes grados de resistencia de los tejidos que traspasan hasta alcanzar el electrodo externo, lo que conlleva dificultades e imprecisiones al interpretar la localización de las diferentes fuentes cerebrales generadoras de la señal electroencefalográfica. Por el contrario, la MEG registra la actividad eléctrica primaria, cuyos campos magnéticos asociados no sufren problemas de atenuación, distorsión o modificación de la conductividad.

1.3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Con los años, igual que otras partes del cuerpo humano, el cerebro madura. Estos cambios en su fisiología conllevan cambios en su actividad electromagnética. La magnetoencefalografía permite registrar de forma no invasiva los campos magnéticos generados por la actividad neuronal, con una mayor sensibilidad que otras técnicas como EEG.

Las señales MEG son generadas por interacciones no lineales entre las neuronas. Esta naturaleza no lineal de las relaciones entre neuronas está presente en el cerebro en múltiples niveles de escalas espaciales, llegando incluso a nivel celular (Andrzejak 2001). Por ello, los métodos de análisis no lineal parecen adecuados para

proporcionar información que permita comprender las funciones y disfunciones cerebrales.

1.4. OBJETIVOS DEL TRABAJO

El objetivo del presente TFG es la aplicación de diferentes medidas de conectividad y sincronización para analizar la actividad MEG espontánea en 220 sujetos sin ninguna patología, y comparar los resultados entre los diferentes grupos de edad. La finalidad de este estudio es extraer las diferencias entre grupos de edad y estudiar si la actividad neuronal presenta algún patrón asociado a la maduración cerebral.

1.5. METODOLOGÍA EMPLEADA

Los pasos dados en el presente TFG han sido:

1. Selección de los 220 sujetos que finalmente participaron en el estudio.
2. Registro de las señales MEG de dichos sujetos en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid.
3. Filtrado y rechazo de artefactos para adecuar las señales a la herramienta HERMES.
4. Simulación de las medidas de conectividad y sincronización seleccionadas mediante HERMES y representación mediante el *toolbox* de Matlab EEGLAB.
5. Análisis estadístico de los resultados.
6. Discusión de los resultados y extracción de las principales conclusiones del estudio.

1.6. ESTRUCTURA DEL TFG

La memoria de este TFG se va a estructurar en ocho capítulos y un apéndice. Aparte de este capítulo de introducción los siguientes tratarán de:

- Capítulo 2: "Maduración cerebral".

En este capítulo se explica cómo va cambiando la fisiología del cerebro desde que el embrión hasta que queda completamente formado. Además, se habla de cómo se relaciona con la MEG y con otras técnicas de neuroimagen.

- Capítulo 3: "Magnetoencefalografía".

Se comentan los conceptos fundamentas en la generación de la actividad magnética neuronal y de cómo se registra.

- Capítulo 4: "Sujetos y señales".

En este capítulo se exponen las características de las señales MEG utilizadas en el estudio. Además, se detallan las etapas de registro, preprocesado y rechazo de artefactos.

- Capítulo 5: "Métodos".

Se explican las medidas de conectividad y sincronización que se van a aplicar sobre las señales MEG, así como los análisis estadísticos realizados.

- Capítulo 6: "Resultados".

Se detallan los resultados para cada medida además de las diferencias significativas entre grupos de edad.

- Capítulo 7: "Discusión de los resultados".

Se realiza una comparación de los resultados obtenidos con otros estudios realizados con anterioridad.

- Capítulo 8: "Conclusiones y líneas futuras".

Se extraen las conclusiones más relevantes a partir de los resultados y se comentan las líneas de investigación que se van a seguir en los próximos años.

- Bibliografía.

Se recogen las fuentes bibliográficas y referencias consultadas.

CAPITULO 2. MADURACIÓN CEREBRAL

2.1. INTRODUCCIÓN.....	8
2.2. MADURACIÓN CEREBRAL Y NEUROIMAGEN.....	10
2.3. UTILIDAD DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA EN EL ESTUDIO DE LA MADURACIÓN CEREBRAL.....	12

2.1. INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso se divide en sistema nervioso central (SNC), que incluye cerebro y médula espinal, y sistema nervioso periférico (SNP), formado por el sistema nervioso autónomo y los nervios craneanos y espinales. Se estima que el SNC del ser humano contiene 10^9 neuronas, sin contar el cerebelo que contendría unas 30×10^9 . La cantidad aproximada de células gliales podría ser de unas 10^{12} (Majovski, 1989). La conducta humana es el resultado del funcionamiento integral de este conjunto de células nerviosas (McClelland y Siegler, 2001).

El desarrollo del sistema nervioso, como un sistema separado, se inicia aproximadamente 18 días después de la fecundación. En el embrión se diferencian el ectodermo y el endodermo y, en medio de los dos, el mesodermo. El SNC evoluciona a partir de la placa medular del ectodermo, que se convierte en el tubo neural, alrededor del cual se forman posteriormente cerebro y médula espinal. A las cuatro semanas de gestación se observa una proliferación celular en las paredes del tubo neural así como el desarrollo de tres vesículas que van a dar origen al cerebro anterior (prosencefalo), al cerebro medio (mesencefalo) y el cerebro posterior (romboencefalo) (Roselli, 2002).

A partir de la quinta semana comienza la diferenciación de cada una de estas estructuras cerebrales. Del prosencefalo surgen el telencefalo (hemisferios cerebrales, sistema límbico y los núcleos basales) y el diencefalo (tálamo e hipotálamo), del mesencefalo surgen el tectum y el tegmentum, y a partir del romboencefalo se desarrollan el metencefalo (protuberancia y cerebelo) y el mielencefalo (bulbo raquídeo). Desde la novena semana hasta el nacimiento la mielina comienza a formarse y se desarrollan las fisuras y las circunvoluciones de la corteza cerebral así como las comisuras íntercerebrales (Roselli, 2002).

En un recién nacido el cerebro pesa aproximadamente entre 300 y 350 gramos. Presenta unas áreas corticales primarias tanto motoras como sensoriales bien desarrolladas. Las estructuras del tallo cerebral y del diencefalo, tales como el sistema reticular activante y el sistema límbico, cuentan también con un papel muy importante en las conductas básicas de supervivencia del neonato. Después del nacimiento, el cerebro crece probablemente como consecuencia del desarrollo de procesos dendríticos y de mielinización de las vías nerviosas. La complejidad de la corteza cerebral se correlaciona con el desarrollo de conductas progresivamente más elaboradas (Roselli, 2002).

El desarrollo cerebral prenatal incluye la proliferación neuronal con posterior migración celular, además del desarrollo axonal, dendrítico y sináptico. Este proceso se inicia tempranamente en el embrión y termina durante la adolescencia con la culminación del proceso de mielinización axonal. Durante los tres primeros meses de gestación tiene lugar la diferenciación celular y la formación de las estructuras del sistema nervioso. La diferenciación y crecimiento de las neuronas ocurre

embriológicamente antes de la producción de células gliales y parece jugar un papel importante en la estimulación del crecimiento y proliferación de la glía. Al contrario de las neuronas, las células gliales continúan su proliferación después del nacimiento (Kolb y Fantie, 1997).

Antes del nacimiento los movimientos corporales del feto se realizan en forma masiva. Después del nacimiento el niño puede flejar las articulaciones de sus brazos y a partir de entonces cambia la velocidad en el desarrollo de su conducta motriz. A los tres meses dirige la mano hacia los objetos y agarra cosas. A los ocho meses desarrolla agarre con pinza y es capaz de agarrar los objetos utilizando independientemente el dedo índice y el pulgar (Roselli, 2002).

El desarrollo de las funciones motrices se correlaciona, por su parte, con un mayor grado de maduración cerebral. Uno de los criterios más utilizados para determinar el grado de maduración es el nivel de mielinización cerebral. Kolb y Fantie (1997) describen una clara correlación entre el desarrollo de las conductas motrices y lingüísticas y el grado de mielinización cerebral. Este proceso es paralelo al desarrollo de las funciones de las neuronas y aparece cuando la proliferación y migración celular ya han concluido. A los doce meses, por ejemplo, la conducta motriz del niño le permite caminar de la mano o lanzar y agarrar objetos, todo ello asociado con una buena mielinización del tracto piramidal pero con poca mielinización de las áreas de asociación. Por otro lado, el comportamiento motor más preciso y fino de un niño de cinco años se relaciona con una mayor mielinización de las áreas de asociación de la corteza cerebral (Kolb y Fantie, 1997).

El proceso de mielinización cerebral se inicia unos tres meses después de la fertilización. Sin embargo, en el momento del nacimiento sólo unas pocas áreas del cerebro están completamente mielinizadas, como los centros del tallo cerebral que controlan los reflejos, porque de ellos depende la supervivencia. Una vez mielinizados sus axones, las neuronas pueden alcanzar su funcionamiento completo y presentar una conducción rápida y eficiente. Los axones de las neuronas de los hemisferios cerebrales presentan una mielinización particularmente tardía, a pesar de que este proceso de mielinización se inicia en un período postnatal temprano. Las fibras comisurales, de proyección y de asociación son fibras que alcanzan su completa mielinización en una época más tardía.

Las distintas regiones de la corteza cerebral se mielinizan en etapas diferentes. Las áreas primarias sensoriales y motrices inician su proceso de mielinización antes que las áreas de asociación frontales y parietales; estas últimas solamente alcanzan un desarrollo completo hacia los 15 años (Kolb y Whishaw, 1995). Se supone que este proceso de mielinización es paralelo al desarrollo cognoscitivo en el niño.

El peso cerebral es un índice cuantitativo utilizado algunas veces para medir desarrollo del SNC. Al año, el cerebro ha duplicado su peso, mientras que a los dos años

lo ha triplicado. Con cerca de un kilogramo, es poco el peso adicional que adquiere durante el resto de la infancia y la adolescencia. El peso medio del cerebro de un adulto varía entre 1.300 y 1.500 gramos y se relaciona con la talla del individuo (Rosselli, 2002).

Cualquier alteración en la diferenciación neuronal puede dar como resultado anomalías en el desarrollo cortical y ocasionar retardo en el desarrollo cognitivo. Del mismo modo, lesiones cerebrales tempranas pueden alterar el adecuado desarrollo cerebral. Cuanto más tempranos sean los posibles accidentes cerebrales durante el período prenatal, más grave será la lesión, más difícil el tratamiento y peor el pronóstico. Sin embargo, si el accidente cerebral ocurre después del nacimiento, cuando las estructuras cerebrales ya están formadas, las posibilidades de recuperación son mayores mientras más temprano sea el accidente cerebral (Hynd, Morgan y Vaughn, 1997).

2.2. MADURACIÓN CEREBRAL Y NEUROIMAGEN

En el momento actual, la neurociencia, a través de técnicas de neuroimagen, está consiguiendo adquirir conocimientos sobre los procesos cognitivos que se desarrollan desde las primeras etapas de la vida hasta la adolescencia. Los procesos de aprendizaje son considerados como procesos cerebrales en los cuales el cerebro reacciona ante un estímulo, lo analiza, lo procesa, lo integra y lo ejecuta.

La estructura y funcionamiento del cerebro quedan determinados por el medio que rodea al ser humano, sobre todo durante la etapa infantil (Koizumi, 2004). En este sentido el comienzo de la estimulación ambiental reglada, las emociones, las motivación el aprendizaje a través de la acción serán definitivos en la el desarrollo óptimo del cerebro (Goswami, 2004).

Dos son los proceso neurobiológicos que están implicados en el desarrollo cognitivo. Por un lado la plasticidad cerebral, a través de la dendrogénesis y la mielogénesis. Por otro los períodos críticos que coinciden con el desarrollo neuroanatómico en el que se puede conseguir un mejor resultado en la estimulación y que se da en mayor medida en los primeros años de vida, incluso durante el período prenatal (Peña *et ál.*, 2003) y períodos sensitivos que coinciden con el tiempo en el que el cerebro está mejor dispuesto al cambio.

Aunque los procesos de maduración cerebral tienen un destacado desarrollo en la infancia, diferentes estudios de neuroimagen apoyan la idea de que dichos procesos se dan también después de la pubertad coincidiendo con el desarrollo de procesos cognitivos complejos (Giedd, 2004). En un estudio llevado a cabo mediante resonancia magnética, se comprobó que el volumen de la sustancia gris se incrementa notablemente en la etapa infantil y tiene el mayor pico de incremento en la adolescencia, mientras que es a partir de esta edad cuando empieza a decrecer paulatinamente. (Giedd, 2008).

Estos estudios también han comprobado que este desarrollo es diferente según las regiones cerebrales, de tal forma que los lóbulos parietales tienen el mayor incremento alrededor de los 11 años, mientras que los lóbulos frontales lo tienen a los 12 años y medio y los lóbulos temporales a los 16 años (Giedd, 2008). Otro hallazgo es que el desarrollo siempre comienza antes en las áreas primarias y que después se extiende a las secundarias y terciarias de cada uno de los lóbulos. Es el caso de una de las áreas que más tarde madura el área dorso-lateral del lóbulo frontal, responsable de los procesos ejecutivos (ver Figura 1). En cambio, el volumen de la sustancia blanca parece que tiene un crecimiento paulatino hasta los 40 años (Sowell *et ál.*, 2003) y no se encuentran diferencias significativas entre las diferentes regiones cerebrales (Giedd, 2004).

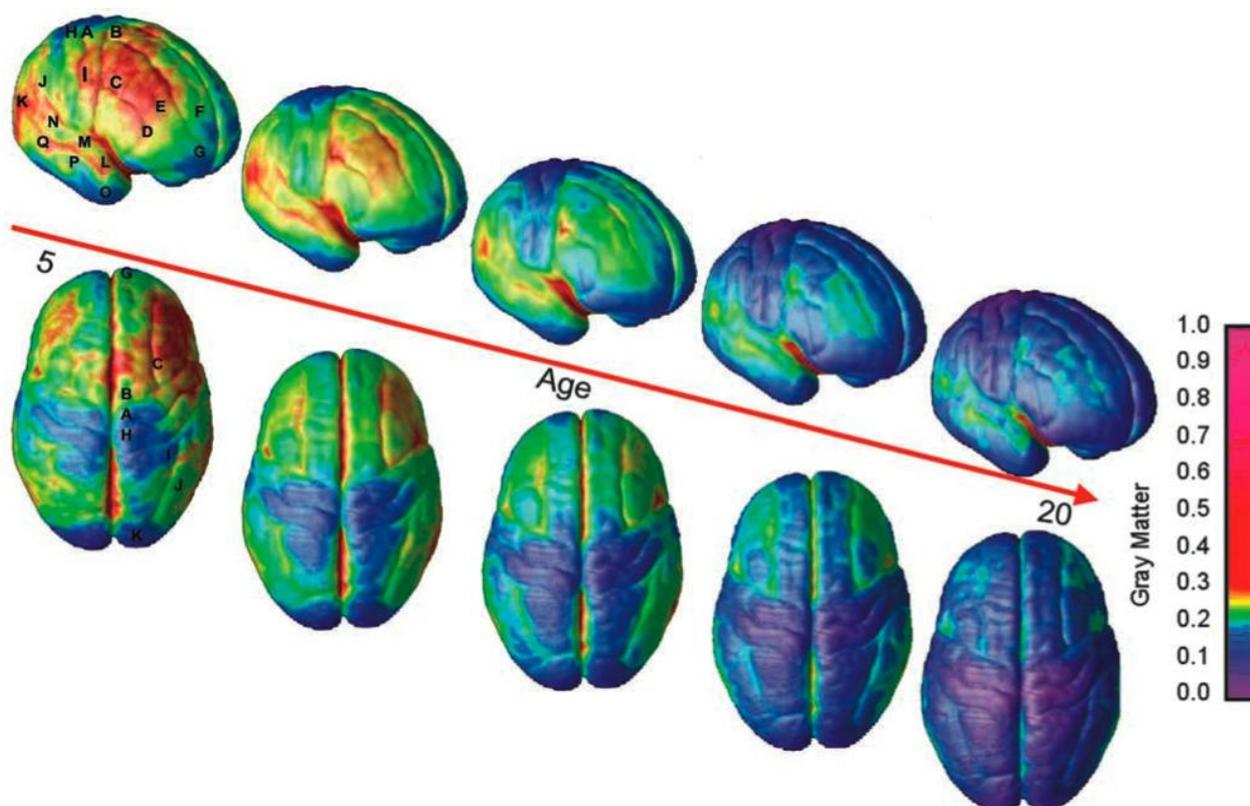


Figura 1. Evolución de la sustancia gris cortical a lo largo del desarrollo. (Gogtay *et ál.*, 2004)

En términos de activación cerebral parece ser que los adolescentes activan más áreas del cerebro que los adultos y que dichas activaciones son más difusas (Casey *et al.*, 2005), lo que indica una mayor capacidad neuronal en cuanto la mejora de las conexiones sinápticas (dendrogénesis) y las conexiones entre diferentes áreas (mielogénesis).

2.3. UTILIDAD DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA EN EL ESTUDIO DE LA MADURACIÓN CEREBRAL

En las neurociencias cognoscitivas, el objetivo consiste en conocer qué áreas del cerebro están involucradas en una función cognoscitiva, cómo están conectadas a través de redes generales y de qué manera se reclutan diferentes sistemas neurales en los cerebros de individuos sanos o enfermos. Es clara la utilidad de la MEG para caracterizar la actividad cerebral en tiempo real en comparación con la resolución de otras técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética funcional (Hari y Salmelin, 2012). A pesar del gran desarrollo en las últimas décadas, aún requiere esfuerzo integrar el conocimiento concerniente a la mente y el cerebro en términos de la especialización funcional y la integración. Teniendo en cuenta las características, los alcances y las limitaciones de la MEG, se considera que la tendencia será el desarrollo en cinco grandes áreas:

1. El desarrollo de un mejor procesamiento de la señal y de técnicas de registro de datos para encontrar la mejor estimación de las fuentes de corriente distribuidas en el cerebro (Matani *et al.*, 2011).
2. El estudio de los ritmos cerebrales y su relación con eventos sensoriales, cognitivos y motores (Wang *et al.*, 2012). Los estudios de los ritmos cerebrales proveerán de nuevas ideas sobre el papel de la actividad oscilatoria cerebral en atención, afecto, memoria y aprendizaje.
3. En el desarrollo de la neuroimagen multimodal, cuyo propósito es recoger una variedad de datos para visualizar y desarrollar nuevos métodos y estrategias que combinen técnicas de imagen óptica, eléctrica, magnética y radiactiva (Toga *et al.*, 2006). La integración de MEG y resonancia magnética funcional facilita la identificación precisa de las áreas cerebrales activas y la identificación temporal precisa de las respuestas cerebrales. Los estudios en neuroimagen multimodal permitirán hallar similitudes y diferencias entre las medidas hemodinámicas y neurofisiológicas para una mejor comprensión de la representación neuronal de las funciones lingüística, afectiva, cognoscitiva y social (Iwaki *et al.*, 2013).
4. Avance en el estudio del desarrollo humano. Estudios recientes han mostrado la mayor utilidad de la MEG comparada con otras técnicas para el estudio del procesamiento somatosensorial en infantes y fetos (Rahkonen *et al.*, 2013), la

discriminación auditiva (Lutter, Maier y Wakai, 2006) y la percepción del habla (Imada *et ál.*, 2006). Se espera que los futuros estudios sean capaces de mapear los periodos esenciales del desarrollo en la maduración cerebral que marcan los periodos críticos del aprendizaje infantil e investigar la plasticidad cerebral y los mecanismos del cambio en el desarrollo.

5. Avance en la investigación sobre los trastornos cerebrales. Un número cada vez mayor de médicos e investigadores han comenzado a usar la MEG para estudiar una amplia gama de poblaciones de pacientes con daño cerebral, deficiencias y diversos trastornos como la epilepsia (Amo *et ál.*, 2005), el autismo (Muñoz-Yunta *et ál.*, 2006), trastornos del lenguaje como la dislexia, el tartamudeo y la afasia (Hämäläinen *et ál.*, 2012), la enfermedad de Parkinson (Oswal, Brown y Litvak, 2013), la demencia (Franciotti *et al.* 2006; de Haan *et ál.*, 2012), la depresión (Méndez *et ál.*, 2012) y la ceguera (Osaki *et ál.*, 2004), entre otros. Estas investigaciones básicas sobre poblaciones clínicas guiarán el desarrollo de herramientas objetivas que mejoren el diagnóstico y los tratamientos.

Nuestra habilidad para entender el cerebro será mayor cuando haya la posibilidad de mapear la actividad en el nivel del sistema neural para varios estadios del desarrollo humano con una aproximación de neuroimagen multimodal, todo ello aunado con la exposición detallada de las explicaciones de las bases moleculares, genéticas y neuroquímicas (Maestú *et ál.*, 2010).

CAPITULO 3. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

3.1. INTRODUCCIÓN.....	16
3.2. FUNDAMENTOS DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA.....	17
3.2.1. SENSORES SQUID.....	18
3.2.2. GRADIÓMETROS Y ELIMINACIÓN DEL RUIDO.....	19
3.3. DETECCIÓN Y REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MAGNÉTICA CEREBRAL.....	20
3.4. CARACTERÍSTICAS DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA.....	23

3.1. INTRODUCCIÓN

La magnetoencefalografía es una técnica de exploración neurofisiológica no invasiva de la actividad funcional de la corteza cerebral (Braun, 2007). Consiste en la captación de los campos magnéticos generados por la actividad eléctrica cerebral originada por los cambios del potencial de membrana que se originan en las dendritas de las células piramidales (ver Figura 2). Por lo tanto, estos campos magnéticos se originan como resultado de la suma temporal y espacial de la actividad postsináptica generada por dichas neuronas (Pastor y Sola, 2002).

Actualmente hay equipos de MEG, (ver Figura 3), desde 148 sensores hasta 306, asociados a un EEG de 32 a 64 canales que permiten el registro simultáneo y cubren totalmente la cabeza del paciente (Basque Center on Cognition, Brain and Language, 2008).

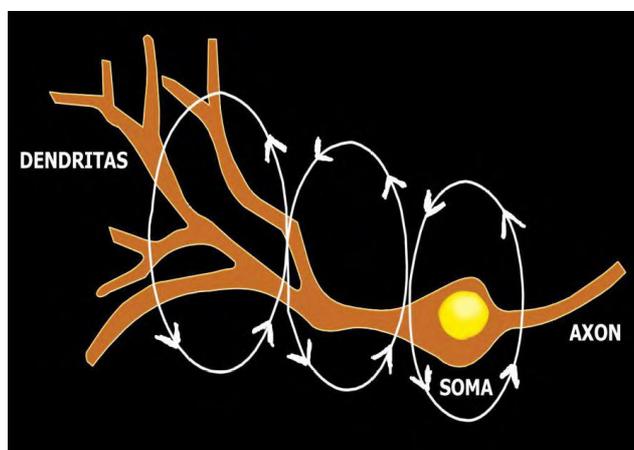


Figura 2. Campo magnético creado por la actividad neuronal al paso del impulso nervioso.



Figura 3. Equipo MEG perteneciente a la Universidad Politécnica de Madrid.

3.2. FUNDAMENTOS DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

La existencia de los campos magnéticos asociados a la corriente eléctrica se conoce desde Faraday en 1831, que estableció que el voltaje inducido en un circuito cerrado es directamente proporcional a la rapidez con que cambia en el tiempo el flujo magnético que atraviesa una superficie cualquiera. El campo magnético se origina por la presencia de corrientes eléctricas (cargas en movimiento). La magnitud del campo magnético cumple las siguientes características (González, 2010):

1. Es directamente proporcional a la corriente que lo produce, pero inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que lo separa de dicha corriente. Para una fuente focal, la fuerza del campo magnético disminuye proporcionalmente al cuadrado de la distancia al origen. Por ese motivo, las fuentes situadas en la superficie se detectan más fácilmente por un detector extracraneal que las situadas profundamente en el interior del cerebro.
2. Las líneas de fuerza son circunferencias con el centro en la corriente y perpendiculares a la misma y la dirección del campo magnético, según la regla de la mano derecha.

La propagación de las líneas de fuerza depende de la permeabilidad magnética del medio que lo envuelve, por lo que la fuerza y la distribución de las señales magnéticas se verán afectadas por las sustancias interpuestas entre la fuente y el detector. En el caso del cerebro humano, este fenómeno no causa distorsión ni atenuación significativa de las señales magnéticas porque la permeabilidad magnética del cerebro, del líquido cefalorraquídeo, las meninges, el hueso y el cuero cabelludo son aproximadamente iguales a la del vacío (González, 2010).

La actividad magnética cerebral se encuentra dentro del orden de 10^{-12} T que equivale a las corrientes iónicas que se originan durante los procesos de activación cortical, moviéndose a lo largo de haces neuronales siguiendo los procesos sinápticos (Parra *et ál.*, 2002). Estas corrientes iónicas, se comportan como una fuente dipolar, asumiéndose, por consiguiente, el modelo de dipolo equivalente de corriente para las corrientes neuronales (González, 2010). El módulo de dicho vector representa la magnitud de la corriente. De acuerdo con la ecuación de Biot-Savart, el dipolo equivalente de corriente (Q) originado por una dendrita sería aproximadamente de 3×10^{-14} A/m, por lo que el campo magnético originado por este dipolo equivalente (Q) a una distancia de 4 cm sería de 2×10^{-18} T. Por lo tanto, se necesitan aproximadamente 50.000 neuronas activas para generar un campo magnético medible fuera del cuero cabelludo (Zhang *et ál.*, 2014).

3.2.1. SENSORES SQUID

En los años ochenta, la creación del superconductor cuántico interferencia (SQUID) (*Superconducting Quantum Interferente Device*) permitió ampliar las señales captadas. Estos sensores están basados en el efecto Josephson, que consiste en la aparición de una corriente eléctrica por efecto túnel entre dos superconductores separados (Josephson, 1962). Este sistema consiste en un anillo de material superconductor (niobio) con un finísimo “gap” de material aislante (unión débil) como se ve en la Figura 4 (Zimmerman, 1970).

El acoplamiento entre la corriente inducida por el campo magnético creado por las dendritas de las neuronas piramidales en la espira de detección y el SQUID se realiza por medio de una espira de inducción. A su vez el campo magnético inducido en esta espira induce una corriente en el SQUID. De este modo, cuando la corriente total supera un valor crítico (corriente característica), se pierde la superconductividad a través de la unión débil, lo que da lugar a una diferencia de potencial que será posteriormente amplificada (Pastor y Sola, 2002).

Estos materiales requieren estar a temperaturas muy bajas para mantener su estado superconductor. Por lo que precisan estar dentro de cámaras criogénicas que contengan Helio líquido a -269°C o bien contar con las más modernas cámaras vacías refrigeradas fuera del depósito de Helio en que los detectores no necesitan estar inmersos en éste. Este dispositivo se acopla a un transformador de flujo magnético, que es el encargado de llevar la señal magnética hasta el SQUID. Este transformador consta de dos bobinas, una de detección situada cerca del paciente y una bobina de compensación enrollada en distinta dirección que la anterior y conectada en serie. Por este sistema se detecta el ruido ambiental por las dos bobinas y se cancela sin afectarse la señal magnética que queremos registrar. A este sistema se le denomina gradiómetro o magnetómetro de primer orden y se puede aumentar la sensibilidad añadiendo sucesivas bobinas y así obtendremos gradiómetros de segundo o tercer orden. (Parra *et ál.*, 2002; Maestú *et ál.*, 1999).

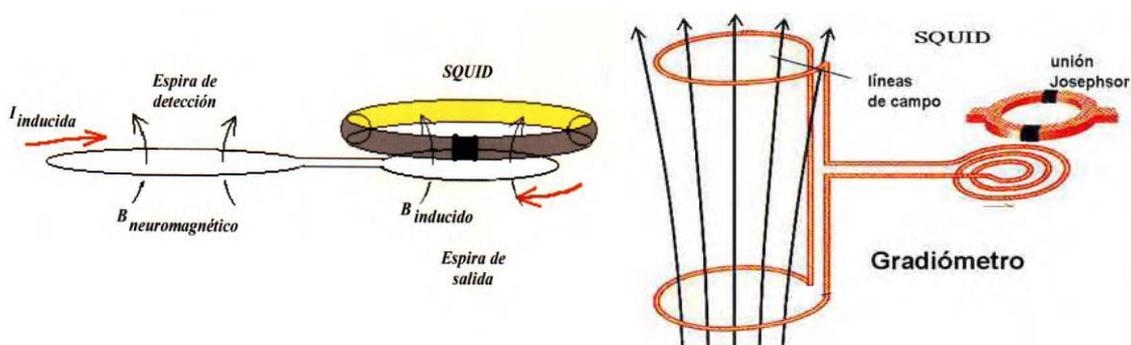


Figura 4. Sistema de captación del campo magnético inducido por las dendritas de las neuronas piramidales y captado por un SQUID.

El sensor es el componente más importante de todo el sistema. Se compone de una carcasa de plástico duro que contiene las espiras detectoras, los SQUID y el sistema electrónico asociado, todo ello refrigerado por un sistema de Helio líquido (Hari y Salmelin, 2012).

Las características que deben cumplir los sensores son:

- Máxima sensibilidad a las señales diana.
- Mínima sensibilidad al ruido, tanto de fuentes externas como del paciente.
- Máxima eficiencia refrigeradora.
- Máxima eficiencia de adquisición de datos (mínimo tiempo de paciente).
- Mínimo coste de equipamiento y operación.

3.2.2. GRADIÓMETROS Y ELIMINACIÓN DEL RUIDO

Las señales magnéticas se registran mediante los magnetómetros. El desarrollo de magnetómetros que permiten el registro simultáneo de señales magnéticas en grandes superficies de la cabeza, permitió aplicar la MEG a la clínica neurofisiológica. Los anillos detectores pueden estar colocados relativamente cerca del cerebro y relativamente distantes de las fuentes de ruido medioambientales. Con la disposición de los magnetómetros, se pueden diseñar configuraciones que acentúen las señales de fuentes cercanas y atenúen las de fuentes distantes de “ruido” (Zhang *et ál.*, 2014).

Los gradiómetros o magnetómetros pueden ser de tres tipos, según sea su disposición espacial en axiales, planos y angulares. Por ellos se puede captar la intensidad de la señal producida por la actividad magnética cerebral dependiendo de la localización del gradiente del dipolo. Los gradiómetros planos detectan la máxima intensidad de la señal cuando se encuentran en el lugar de máximo gradiente del campo del dipolo, es decir, miden la derivada tangencial del campo magnético, por eso la máxima señal se detecta sobre el dipolo. Por lo cual estos gradiómetros detectan áreas muy limitadas. Los gradiómetros axilares detectan la señal magnética a ambos lados del dipolo, por su disposición espacial similar a la distribución del propio campo con dos extremos opuestos a cada lado del dipolo. Existen sistemas con magnetómetros angulares capaces de detectar campos magnéticos de orientación distinta, por lo que tienen mayor capacidad de localización de fuentes profundas (Maestú *et ál.*, 1999).

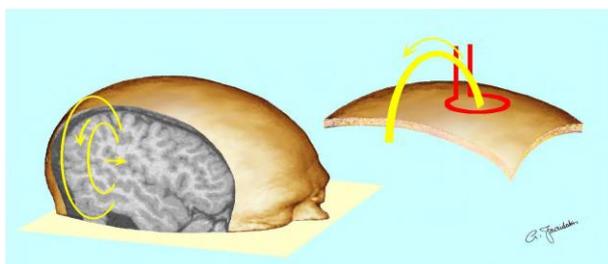


Figura 5. Esquema de un gradiómetro y de la captación del campo magnético.

Para obtener unas medidas con la menor perturbación posible por los campos externos y aumentar la proporción señal/ruido, se utilizan además de diferentes configuraciones de gradiómetros, el aislamiento de las habitaciones con materiales de alta permeabilidad magnética y una baja coercitividad que se denominan “*permalloys*” (aleaciones de Fe y Ni con pequeñas cantidades de Cu, Mb, Cr, W) (Pastor, 2000; Pastor y Sola, 2002; Maestú *et ál.*, 1999).

El sistema completo de un equipo de MEG incluye, además del sensor y la habitación blindada del exterior a base de aluminio y capas de material aislante, un sistema de control computarizado con programas operativos y de análisis, un equipo de monitorización audiovisual del paciente, un sillón o una mesa equipados para acomodar al paciente y dispositivos de estimulación, de digitalización de la forma de la cabeza y de medición de la posición, todo ello “magnéticamente limpio” (Gómez, 2009).

3.3. DETECCIÓN Y REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MAGNETICA CEREBRAL

La actividad cerebral produce dos tipos de señales eléctricas y magnéticas, las primarias, que son el flujo magnético y las corrientes de volumen o secundarias (Swinney y Wiskwo, 1980).

Las corrientes de volumen se registran con el tradicional EEG mientras que las primarias con la MEG (Swinney y Wiskwo, 1980).

Las corrientes primarias o de origen, generadas con la activación celular, son intracelulares y se dirigen desde las dendritas a los terminales axónicos, comportándose como un dipolo de corriente eléctrica. Estas corrientes primarias se propagan fuera de las células a través del volumen cerebral dando lugar a las corrientes secundarias o de volumen. Siguen las líneas de menos resistencia eléctrica, debido a que los diferentes tejidos tienen distintos valores de conductividad. Por tanto, según difunden, se distorsionan y atenúan. Debido a ello su registro mediante el EEG refleja de forma imperfecta las corrientes primarias o de origen de las que provienen (Swinney y Wiskwo, 1980).

Por otro lado, el flujo magnético se propaga y distribuye de forma homogénea y regular, ya que la permeabilidad magnética de los tejidos es prácticamente la misma y es similar a la del vacío. Debido a ello, los campos magnéticos son un reflejo fiel de las corrientes primarias postsinápticas de las dendríticas de las que se originan. Conviene destacar que el flujo axonal de iones no se refleja en el flujo magnético de superficie por dos razones (Gallen, 1997):

1. La propagación de la corriente en el axón (potenciales de acción) implica la aparición de corrientes de transmembrana que, debido a su simetría axial, producen campos que se cancelan entre sí.

2. La duración de los potenciales de acción es tan corta, que la probabilidad de que lo hagan de forma síncrona un número suficiente como para generar un campo magnético de suficiente intensidad que sea registrado en superficie es muy baja. Sin embargo, dan lugar a señales electromagnéticas originadas que viajan hasta el exterior de la cabeza, donde pueden ser registradas.

La aplicación de las tecnologías basadas en SQUID, para obtener imágenes de la actividad cerebral de localizar la fuente de una actividad a partir de su señal magnética, es una de las dificultades a las que hay que enfrentarse. Otra cuestión importante es identificar si existe más de un origen y finalmente los patrones de activación normales y anormales del cerebro.

Calcular el origen de la configuración de la fuente o fuentes que han generado un campo magnético registrado en el cuero cabelludo, es denominado como el “problema inverso” (González, 2010). Hemos de tener en consideración que para cualquier campo magnético medido existe una variedad de posibles fuentes que podrían haber producido dicho campo. Si la localización, el tamaño, la dirección del flujo de corriente y la composición de las sustancias entre la corriente y el detector son conocidas, el campo magnético en cualquier punto del espacio es un simple cálculo directo. Es decir el cálculo del campo magnético generado en la superficie del cuero cabelludo resultante de una determinada fuente de corriente conocida es denominado como el “problema directo”. Por lo tanto, si uno asume una localización, tamaño y dirección de una corriente como una “suposición” de la configuración de la fuente, este método puede ser usado para calcular la fuerza del campo magnético producido en cada uno de los lugares medidos (Sarvas, 1987).

La forma más popular de modelar la información MEG hasta la fecha es la utilización usa el modelo dipolo equivalente de corriente (ECD), que supone que los campos registrados sobre la superficie de la cabeza se pueden representar como una fuente de dipolo único (González, 2010). Este modelo constituye la forma más sencilla para interpretar el problema directo, se trata de una interpretación teórica basada en algoritmos matemáticos complejos, no debiéndose interpretar como si en el cerebro existiera un generador único. El ECD expresa estadísticamente donde se encuentra el centro de las capas de dipolos activos en ese momento (Velmurugan *et ál.*, 2014).

La localización de los dipolos en el registro MEG se debe tener en cuenta cuando tienen características focales. La base para la detección de un campo electromagnético como hemos visto antes, es la ley de inducción electromagnética de Faraday. De ella podemos deducir que si un campo magnético variable con el tiempo atraviesa una superficie delimitada por un anillo conductor, en el interior del anillo se induce una corriente (Amo *et ál.*, 2004).

La actividad magnética se caracteriza, porque no existe una interfase electrodo-piel y porque los campos magnéticos no se alteran al atravesar distintas densidades de tejidos, lo cual ha hecho posible estudiar frecuencias muy bajas (o corrientes directas), o muy altas, que son difíciles de detectar eléctricamente, como la frecuencia de la actividad gamma cortical (González, 2010).

El registro MEG está constituido por unas ondas que se asemejan bastante al trazado del EEG. La óptima resolución espacial de la MEG permite identificar ritmos que en el EEG quedan bloqueados con estimulación sensorial específica, tales como la actividad alfa y mu (Tallon-Baudry, 1999). En condiciones normales la MEG tiene la capacidad de detectar una actividad cerebral de la frecuencia gamma, que es muy difícil de observar mediante el EEG (Tallon-Baudry, 1999). No obstante, la interpretación del registro MEG es similar al EEG.

Las señales biomagnéticas se convierten en voltaje, se analizan por medios electrónicos computarizados y se transforman en formato digital. Por cada canal (detector) se registra una serie de ondas representando los datos magnéticos con respecto al tiempo. La magnitud de la señal es registrada y localizada en cada instante de tiempo y los datos se representan en un mapa de contornos de isocampos. Estos mapas nos permiten localizar las distintas áreas funcionales que originan las respuestas evocadas sensoriales, con una gran resolución espacial y temporal (Mäkelä *et ál.*, 2007).

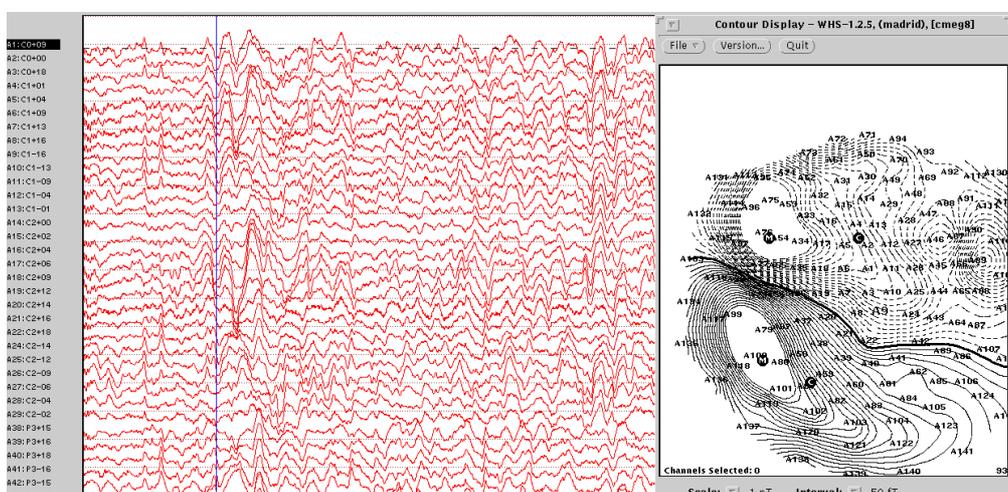


Figura 6. Registro MEG y localización de la fuente de la descarga de la actividad cerebral intercrítica, que es representada por un dipolo.

3.4. CARACTERÍSTICAS DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

La magnetoencefalografía es una técnica que permite el estudio de la actividad funcional del cerebro mediante el registro de los campos magnéticos originados por la actividad postsináptica neuronal y por la activación sincronizada de un gran número de neuronas. Posee las siguientes características (González, 2010):

- Es una prueba no invasiva.
- Posee una gran capacidad de análisis temporal de la actividad cerebral, con una resolución temporal en torno a un milisegundo. Esto permite analizar la actividad cerebral subyacente de las diferentes funciones cerebrales así como el análisis secuencial del procesamiento de dicha actividad cerebral.
- Su resolución espacial de milímetros unida al gran número de puntos de registro cerebral, permiten valorar la actividad cerebral tanto en un área determinada como de todo el cerebro de forma simultánea. El error en la localización de fuentes es inferior a 3 mm.
- La MEG registra la actividad intracelular de las neuronas del cerebro y lo hace sin atenuación, distorsión o modificación de sus señales. Esto va a permitir una mejor detección y mayor precisión de la localización del origen de la actividad cerebral.

CAPITULO 4. SUJETOS Y SEÑALES

4.1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	26
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS SEÑALES MEG.....	26
4.3. RECHAZO DE ARTEFACTOS.....	28

4.1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

En este estudio se ha analizado la actividad MEG de 220 sujetos (99 hombres y 121 mujeres), entre 7 y 84 años, todos ellos sin patología alguna, mentalmente sanos y sin historial de enfermedades psiquiátricas o neurológicas. El análisis estadístico se ha llevado a cabo agrupando los sujetos en ocho grupos de edad correspondientes a ocho décadas. En la Tabla 1 se resumen los datos sociodemográficos para cada década. Ninguno de los participantes tomaba algún tipo de medicación que pudiese afectar a la actividad MEG.

Grupo de edad	N	Edad	Género
		Media \pm SD	Hombres:Mujeres
I (< 10 años)	9	8.3 \pm 0.9	5:4
II (10-19 años)	20	15.0 \pm 3.6	7:13
III (20-29 años)	43	24.4 \pm 3.0	20:23
IV (30-39 años)	36	33.0 \pm 2.6	18:18
V (40-49 años)	19	44.3 \pm 3.1	12:7
VI (50-59 años)	21	55.9 \pm 3.0	11:10
VII (60-69 años)	40	64.9 \pm 2.7	11:29
VIII (> 70 años)	32	75.1 \pm 4.1	15:17

Tabla 1. Datos sociodemográficos de los grupos de edad analizados. SD: Desviación estándar.

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS SEÑALES MEG

Las señales MEG que se analizan en el presente TFG fueron registradas mediante un magnetómetro de 148 canales, modelo MAGNES 2500 WH de 4D Neuroimaging, situado en una sala aislada magnéticamente del Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Para cada sujeto se registraron 5 minutos de actividad MEG espontánea en 148 sensores que para el posterior análisis se agruparon en 5 regiones, tal y como muestra la Figura 7. Estos registros se realizaron con todos los sujetos tumbados, despiertos y en reposo. Además, la señal se registró con los ojos cerrados para minimizar la presencia de artefactos debidos al movimiento ocular.

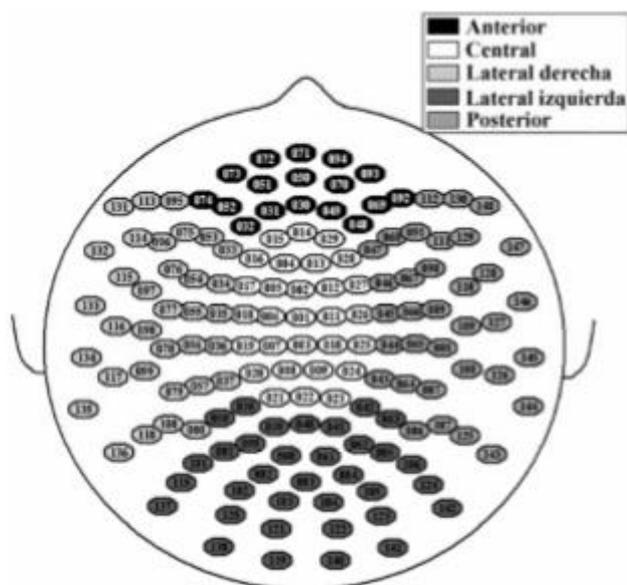


Figura 7. Diagrama con los sensores MEG agrupados en 5 regiones: anterior, central, lateral derecha, lateral izquierda y posterior.

Se empleó una frecuencia de muestreo en el registro de las señales MEG de 678.17Hz, más un filtrado hardware entre 0.1 y 200 Hz. Posteriormente se aplicó un diezmado de factor 4, obteniendo una frecuencia de muestreo de 169.549 Hz. Para finalizar, las señales se filtraron digitalmente entre 1 y 65 Hz con seis filtros FIR de ventana de Hamming, uno para cada banda de frecuencia mostradas en la Tabla 2. Los registros filtrados de 5 min. (50863 muestras) se dividieron en *trials* de 5 segundos (848 muestras) libres de artefactos, a las que se aplicó el procesado.

Banda de frecuencia		Rango de frecuencia
Delta	δ	1 – 4 Hz
Zeta	θ	4 – 8 Hz
Alfa	α	8 – 13 Hz
Beta1	β_1	13 – 30 Hz
Beta2	β_2	30 – 40 Hz
Gamma	γ	30 – 65 Hz

Tabla 2. Bandas de frecuencia analizadas.

4.3. RECHAZO DE ARTEFACTOS

Aunque los sujetos permanecieron en un estado de reposo mientras se efectuaban las medidas y con los ojos cerrados, el cuerpo siempre tiene movimientos involuntarios, como el latido del corazón. Un artefacto se define como cualquier potencial eléctrico que no se origina en el cerebro. Se pueden encontrar dos tipos básicos de artefactos, los de origen fisiológico, generados por parte del paciente debido al funcionamiento normal del cuerpo; y los de origen no fisiológico debido al ruido ambiente y la maquinaria utilizada para la toma de medidas (Tatum *et ál.*, 2011).

Estos espurios pueden distorsionar las señales MEG, por lo que antes de realizar las medidas se procede a la eliminación de las épocas contaminadas mediante análisis visual y al rechazo de artefactos oculares y del corazón mediante análisis de componentes independientes (ICA). De esta manera, se generaron una serie de vectores de artefactos para cada señal, que permitían identificar los *trials* de 5 s (848 muestras) libres de artefactos.

Finalmente, las señales MEG se ordenaron en matrices tridimensionales de 848 muestras por 148 canales por el número de *trials* libres de artefactos para introducirlas en HERMES (Niso *et ál.*, 2013).

CAPITULO 5. MÉTODOS

5.1. INTRODUCCIÓN.....	30
5.2. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD Y SINCRONIZACIÓN.....	30
5.2.1. Coherencia.....	30
5.2.2. <i>Phase Locking Value</i>	31
5.2.3. <i>Synchronization Likelihood</i>	31
5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	33

5.1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se van exponer las cuatro medidas de conectividad y sincronización aplicadas a las señales MEG para cada una de las seis bandas de frecuencia: la coherencia (COH), la parte imaginaria de la coherencia (ICOH), el *phase locking value* (PLV) y la *synchronization likelihood* (SL). Por último, se describirá el método estadístico que se aplicó para analizar las diferencias entre décadas de edad consecutivas.

5.2. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD Y SINCRONIZACIÓN

Las simulaciones hechas sobre las señales MEG en este TFG se han llevado a cabo mediante el uso de un *toolbox* de MATLAB llamado HERMES (HERramientas de Medida de la Sincronización, *Tools for the Assessment of Synchronization*), desarrollado por el Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid en colaboración con el Grupo de Ingenieros Electrónicos y Bioingeniería de la Universidad de Tenerife (Niso *et ál.*, 2013).

5.2.1. Coherencia

La COH es una medida de conectividad que mide la correlación lineal entre dos variables en función de la frecuencia. La COH pertenece a las medidas clásicas junto con el coeficiente de correlación de Pearson, la función de correlación cruzada y el *phase Slope Index* (Niso *et ál.*, 2013).

La COH se calcula como el cuadrado del módulo del cociente entre la densidad espectral de potencia cruzada de las dos variables involucradas, $S_{xy}(f)$, y sus densidades espectrales de potencia individuales, $S_{xx}(f)$ y $S_{yy}(f)$ (Niso *et ál.*, 2013):

$$K_{xy}(f) = \frac{S_{xy}(f)}{\sqrt{S_{xx}(f)S_{yy}(f)}} \quad (1)$$

$$COH_{xy}(f) = |K_{xy}(f)|^2 = \frac{|K_{xy}(f)|^2}{S_{xx}(f)S_{yy}(f)} \quad (2)$$

El rango de valores de la coherencia va de 0 a 1. El valor nulo indica que no hay dependencia lineal entre señales a esa frecuencia. Por el contrario, el valor unitario representa la mayor dependencia en esa frecuencia.

En el *toolbox* HERMES se usa periodograma modificado de Welch para estimar el espectro. Este método unido al inventanado de los datos puede reducir la resolución frecuencial (Niso *et ál.*, 2013).

5.2.2. Phase Locking Value

El PLV sólo hace uso de la diferencia relativa de fase (Lachaux *et ál.*, 1999). Permite estimar cómo se distribuye la fase relativa alrededor de la circunferencia unidad. Cuando existe una sincronización de la fase fuerte entre dos señales, la fase relativa ocupa una pequeña porción del círculo y el PLV está cerca de 1. Por el contrario, si los sistemas no están sincronizados el PLV tiende a 0. El PLV mide la variabilidad entre *trials* en un instante de tiempo de la diferencia de fase. El PLV también se llama media de la coherencia de fase cuando tenemos datos continuos en lugar de respuestas evocadas (Mormann, 2000). Se define como (Niso *et ál.*, 2013):

$$PLV = |\langle e^{i\Delta\phi_{rel}(t)} \rangle| = \left| \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N e^{i\Delta\phi_{rel}(t_n)} \right| = \sqrt{\langle \cos \Delta\phi_{rel}(t) \rangle^2 + \langle \sin \Delta\phi_{rel}(t) \rangle^2}. \quad (3)$$

donde $\langle \cdot \rangle$ indica el promedio en el tiempo (Niso *et ál.*, 2013).

El rango de valores del PLV va de 0 a 1. Cuando vale 0, la fase relativa está uniformemente distribuida, lo cual ocurre en sistemas no sincronizados. Sin embargo, el resultado también puede ser igual a 0 si, por ejemplo, esta distribución tiene dos picos cuyos valores difieren en π . Cuando vale 1 significa que la condición de bloqueo de fase estricta se cumple, por lo que se está detectando una completa sincronización de fase (Niso *et ál.*, 2013).

5.2.3. Synchronization Likelihood

La SL es una medida de sincronización generalizada. Es un índice popular para estimar la sincronización generalizada en datos neurosicológicos (Stam y van Dijk, 2002). Se basa en la detección de patrones simultáneos, que pueden ser complejos y muy diferentes dependiendo de las señales comparadas. A diferencia de los demás índices de sincronización generalizados, que sólo evalúan la conectividad entre sólo dos señales, la SL es multivariable. Por lo tanto, genera una estimación normalizada de las interdependencias dinámicas entre dos o más series de tiempo. Los vectores de retardo d -dimensionales en un tiempo n se definen como (Niso *et ál.*, 2013):

$$\begin{aligned} \mathbf{x}_{1,\mathbf{n}} &= (x_1(n), x_1(n-\tau), \dots, x_1(n-(d-1)\tau)) \\ \mathbf{x}_{2,\mathbf{n}} &= (x_2(n), x_2(n-\tau), \dots, x_2(n-(d-1)\tau)) \\ &\vdots \\ \mathbf{x}_{M,\mathbf{n}} &= (x_M(n), x_M(n-\tau), \dots, x_M(n-(d-1)\tau)) \end{aligned} \quad (4)$$

donde τ es el retardo.

La probabilidad de que dos vectores integrados en una señal estén más próximos que una distancia especificada en el instante n viene dada por:

$$P_{m,n}^\varepsilon = \frac{1}{2(w_2 - w_1)} \sum_{\substack{j=1 \\ w_1 < |n-j| < w_2}}^N \Theta(\varepsilon - |x_{m,n} - x_{m,j}|) \quad (5)$$

siendo Θ la función escalón de Heaviside ($\Theta(x) = 1$ si $x > 0$), w_1 la ventana de Theiler (usada para evitar los efectos de autocorrelación) (Theiler, 1986), y w_2 una ventana que afina la resolución temporal de la medida de sincronización, tal que $w_1 \ll w_2 \ll N$ (Montez *et ál.*, 2006).

Para cada una de las señales consideradas y para cada instante de tiempo n , la distancia crítica $\varepsilon_{m,n}$ es determinada por $P_{m,n}^{\varepsilon_{m,n}} = pref \ll 1$, donde *pref* denota el porcentaje de vectores de estado reconstruidos en cada señal lo suficientemente cerca de su vector de retardo para que se la considere dinámicamente equivalente a él. De esta manera, para cada par de tiempo discreto (n, j) dentro de la ventana $w_1 < |n-j| < w_2$ se estima el número de canales $H_{n,j}$ donde los vectores de retardo estarán más juntos que la distancia crítica $\varepsilon_{m,n}$:

$$H_{n,j} = \sum_{m=1}^M \Theta(\varepsilon_{m,n} - |x_{m,n} - x_{m,j}|). \quad (6)$$

La anterior ecuación da un número entre 0 y el número de señales que refleja cuántas de esas señales se asemejan entre sí. La SL para cada señal m y par de tiempo discreto (n, j) se define como (Niso *et ál.*, 2013):

$$\begin{aligned} \text{if } |x_{m,n} - x_{m,j}| < \varepsilon_n : & \quad S_{m,n,j} = \frac{H_{n,j} - 1}{M - 1} \\ \text{if } |x_{m,n} - x_{m,j}| \geq \varepsilon_n : & \quad S_{m,n,j} = 0 \end{aligned} \quad (7)$$

Haciendo la media en j , se obtiene la $SL_{m,n}$:

$$SL_{m,n} = \frac{1}{2(w_2 - w_1)} \sum_{\substack{j=1 \\ w_1 < |n-j| < w_2}}^N S_{m,n,j} \quad (8)$$

$SL_{m,n}$ describe cómo de fuerte es la sincronización de cada señal con las restantes en instante n . Por último, para obtener la SL en un intervalo completo habría que promediar en n .

La SL toma valores entre $pref \leq SL \leq 1$. Si es igual a $pref$, todas las series temporales están incorreladas, mientras que si vale 1 significa que existe máxima sincronización entre todas ellas. En HERMES $pref$ puede tomar valores de 0.01 a 0.5.

5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tras la simulación de cada una de las 4 medidas anteriores, se procedió a explorar sus distribuciones. Los tests de Kolmogorvo-Smirnov y de Levene mostraron que los datos no eran normales ni homocedásticos. Por lo tanto, se aplicó el test no-paramétricos de la prueba U de Mann-Whitney para comparar entre grupos de edad consecutivos. Esta prueba determina si el grado de coincidencia entre dos distribuciones observadas es inferior a la esperada por suerte en la hipótesis nula que las dos muestras vienen de una misma población (Armitage, 1997). Dado el elevado número de comparaciones, los p -valores se corrigieron mediante el método *False Discovery Rate* (FDR) (Benjamini y Hochberg, 1995; Genovese *et ál.*, 2002).

CAPITULO 6. RESULTADOS

6.1. INTRODUCCIÓN.....	36
6.2. PREPROCESADO.....	36
6.3. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD Y SINCRONIZACIÓN.....	36
6.3.1. Coherencia.....	37
6.3.2. Parte imaginaria de la coherencia.....	37
6.3.3. <i>Phase Locking Value</i>	37
6.3.4. <i>Synchronization Likelihood</i>	41

6.1. INTRODUCCIÓN

Tras hacer las simulaciones pertinentes aplicando las medidas expuestas en el Capítulo 5, en el presente Capítulo se muestran los resultados obtenidos. Primero se explica el preprocesado requerido por las señales MEG antes de su introducción en el HERMES. A continuación, se describen los promedios que se han realizado en el número de *trials*, en frecuencia y en regiones.

6.2. PREPROCESADO

Como comentamos anteriormente en el Capítulo 4 de esta memoria, necesitamos hacer un preprocesado de los registros MEG antes de introducirlos en el *toolbox* HERMES para que se ajusten al formato requerido por el mismo. En este estudio se analizan las medidas de conectividad y sincronización en las 6 bandas de frecuencias mostradas en la Tabla 2. Para la COH y la ICOH se puede crear un vector de frecuencias. En el caso del PLV el propio HERMES da la opción de elegir la banda de frecuencia; sin embargo, a la hora de calcular la SL necesitamos filtrar las señales previamente. Para ello se utilizan seis filtros FIR paso banda con una frecuencia de muestreo de 169.55 Hz.

6.3. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD Y SINCRONIZACIÓN

Para cada una de las medidas descritas en el capítulo 5 (COH, ICOH, SL y PLV) se van a exponer los resultados obtenidos para la base de señales MEG de 220 sujetos. Estas señales en un principio son matrices tridimensionales de 148 canales x 848 muestras x 60 *trials*, pero tras el rechazo de artefactos el número de *trials* se reduce. Como ya se ha comentado los sujetos se dividen en 8 grupos de edad.

Antes de la visualización de los resultados se ha procedido a realizar tres promedios. El primero de ellos ha sido en frecuencia para cada una de las seis bandas. A continuación, se ha promediado por *trials*. Estos dos promedios se hacen con el fin de reducir las matrices a dos dimensiones. Para finalizar se hace un promedio por regiones. Se distinguen tres tipos, las regiones de corto alcance que agrupan los sensores por las zonas definidas en la Figura 6 del Capítulo 4, que son: lateral derecha, lateral izquierda, frontal derecha, frontal izquierda, central derecha, central izquierda, posterior derecha y posterior izquierda. El segundo tipo serían las interhemisferio en las que se hace un promedio de cada región de un hemisferio con su homónima del hemisferio contrario. Y el tercer tipo son las regiones intrahemisferio que son las relaciones de cada región con las demás de su mismo hemisferio.

Después de los comentados promedios y de la visualización, se realizan los análisis estadísticos.

6.3.1. Coherencia

En la Figura 8 se observan diferencias significativas, en concreto un decremento de conectividad, para la COH en la comparación entre el grupo de edad II (10-19 años) y el grupo de edad III (20-29 años). En todas las bandas de frecuencia esta diferencia se da entre las regiones lateral izquierda y posterior izquierda. En las bandas beta-1, beta-2 y gamma también se puede ver en la distribución de los p -valores diferencias en las regiones lateral izquierda y central izquierda. En el caso de las bandas de frecuencia más bajas, como delta y la alfa, sólo podríamos hablar de tendencia ya que el p -valor es superior a 0,05.

6.3.2. Parte imaginaria de la coherencia

En la Figura 9 se muestran los análisis correspondientes a la ICOH. Únicamente se aprecian diferencias, en este caso un decremento de la ICOH, en la zona que agrupa los sensores de la región lateral derecha en la comparación entre los grupos III (20-29 años) y IV (30-39 años).

6.3.3. *Phase Locking Value*

Figura 10 se resumen los resultados obtenidos con el PLV. Se puede observar que los resultados son similares a los obtenidos con la COH. En este sentido, se observan diferencias significativas en la comparación de los grupos II y III, aunque a diferencia de la COH ahora vemos que estas diferencias se centran en dos bandas concretas: beta-2 y gamma. Estas diferencias significativas las encontramos mayoritariamente en la parte posterior del cerebro, mientras que en la parte frontal hay una pequeña tendencia con unos p -valores más altos de 0,05.

Según la distribución de los p -valores en la banda beta-2 las mayores diferencias de sincronización vienen en el hemisferio izquierdo, más en concreto en la agrupación de sensores de la región posterior izquierda, donde se observan los decrementos. Sin embargo, en la banda gamma encontramos los decrementos del PLV en el hemisferio derecho, concretamente en la región lateral derecha y en las conexiones intrahemisferio.

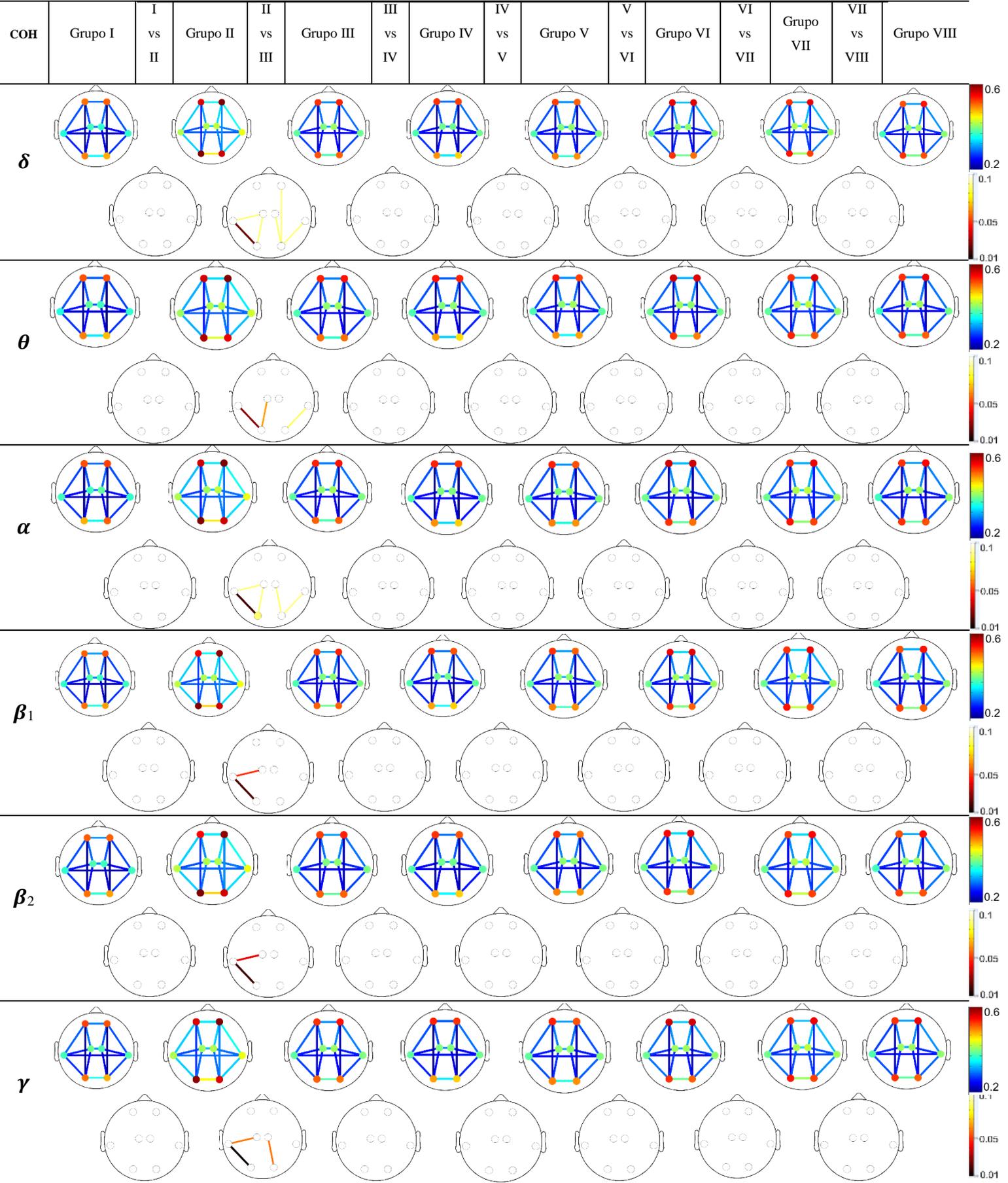


Figura 8. Valores de COH ordenados por grupos de edad y bandas de frecuencia. Para cada banda de frecuencia, la primera fila representa los patrones espaciales de COH en cada grupo de edad, mientras que la segunda fila resume los resultados del análisis estadístico entre pares de grupos de edad consecutivos.

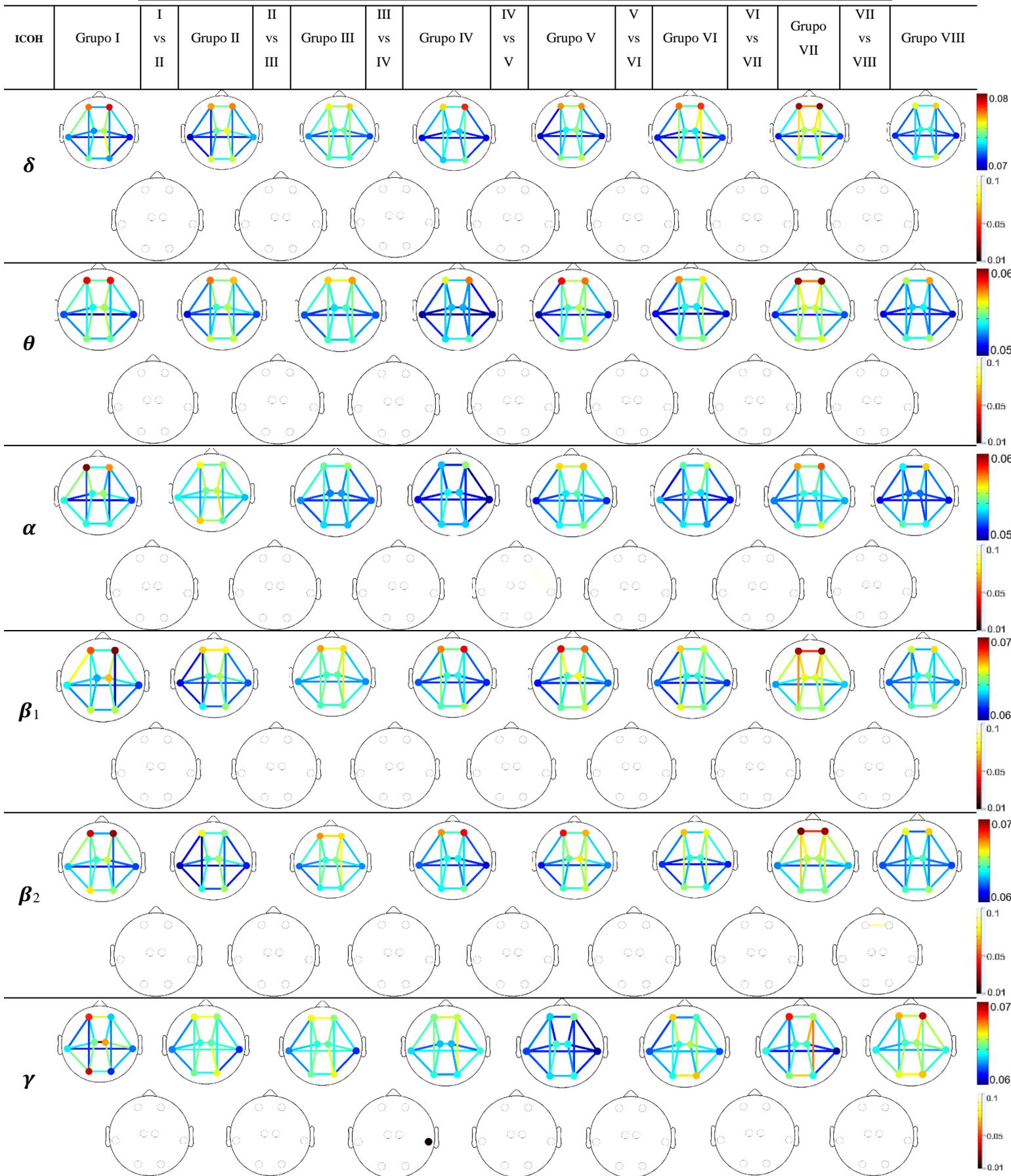


Figura 9. Valores de ICOH ordenados por grupos de edad y bandas de frecuencia. Para cada banda de frecuencia, la primera fila representa los patrones espaciales de ICOH en cada grupo de edad, mientras que la segunda fila resume los resultados del análisis estadístico entre pares de grupos de edad consecutivos.

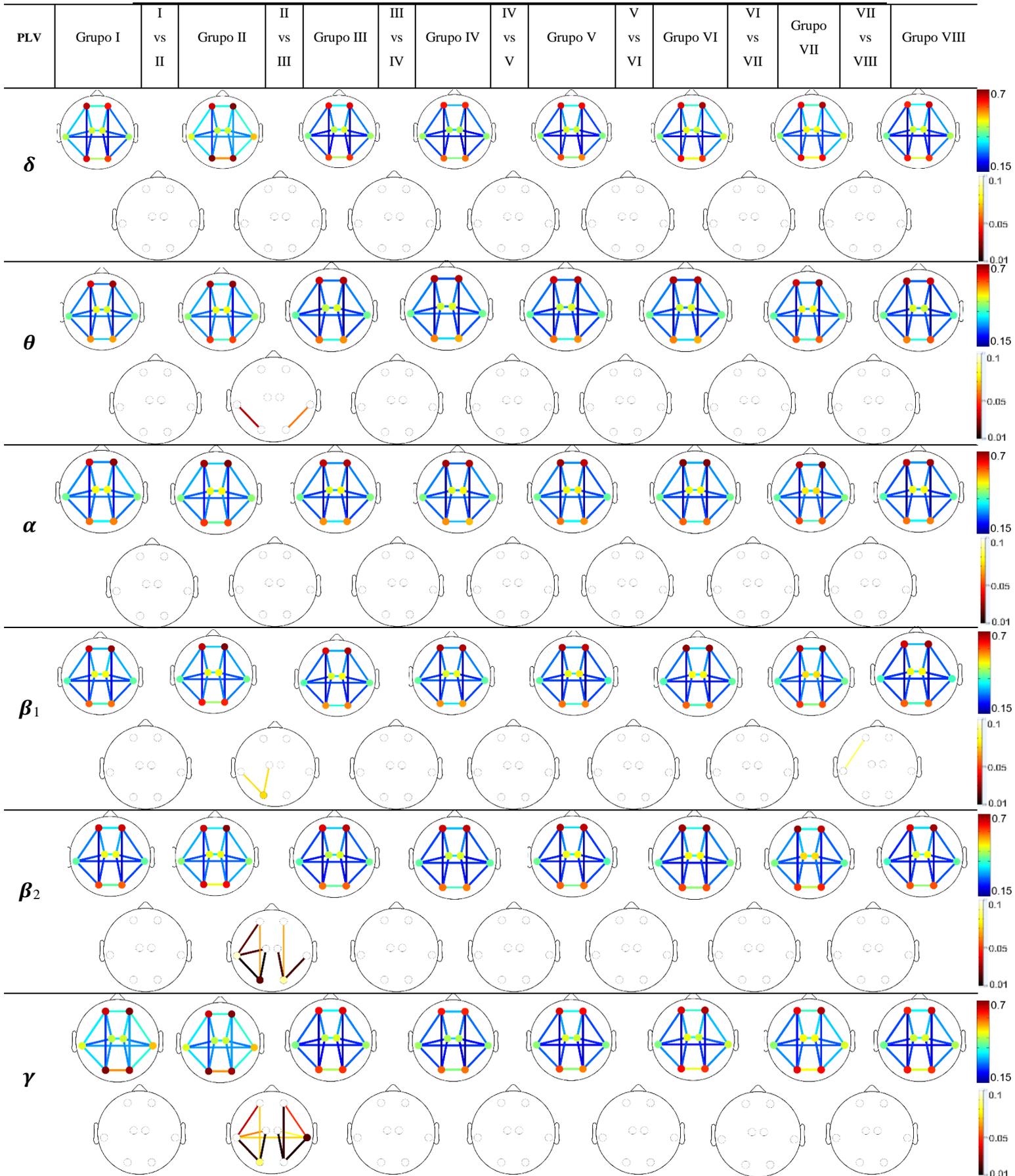


Figura 10. Valores del PLV ordenados por grupos de edad y bandas de frecuencia. Para cada banda de frecuencia, la primera fila representa los patrones espaciales del PLV en cada grupo de edad, mientras que la segunda fila resume los resultados del análisis estadístico entre pares de grupos de edad consecutivos.

6.3.4. *Synchronization Likelihood*

La Figura 11 recoge los resultados obtenidos con la SL. Al igual que para el PLV, se aprecia un decremento significativo de sincronización en las bandas beta-2 y gamma, en la comparación de los grupos de edad II y III. En concreto, la conexión intrahemisferio que refleja las diferencias significativas con p -valores muy bajos es la de la región posterior izquierda con la lateral izquierda.

En la SL encontramos diferencias, con un p -valor en torno a 0,05, respecto a las otras tres medidas en la banda zeta en la comparación de los grupos I (menores de 10 años) y II (10-19 años) y de los grupos VII (60-69 años) y VIII (mayores de 70 años). En el primer caso hay un incremento de la sincronización neuronal en los sensores de la zona posterior izquierda y en la conexión de la región posterior derecha con la frontal derecha. Para el segundo caso, se observan ligeros incrementos de sincronización en las conexiones central izquierda-frontal izquierda y frontal izquierda-lateral izquierda.

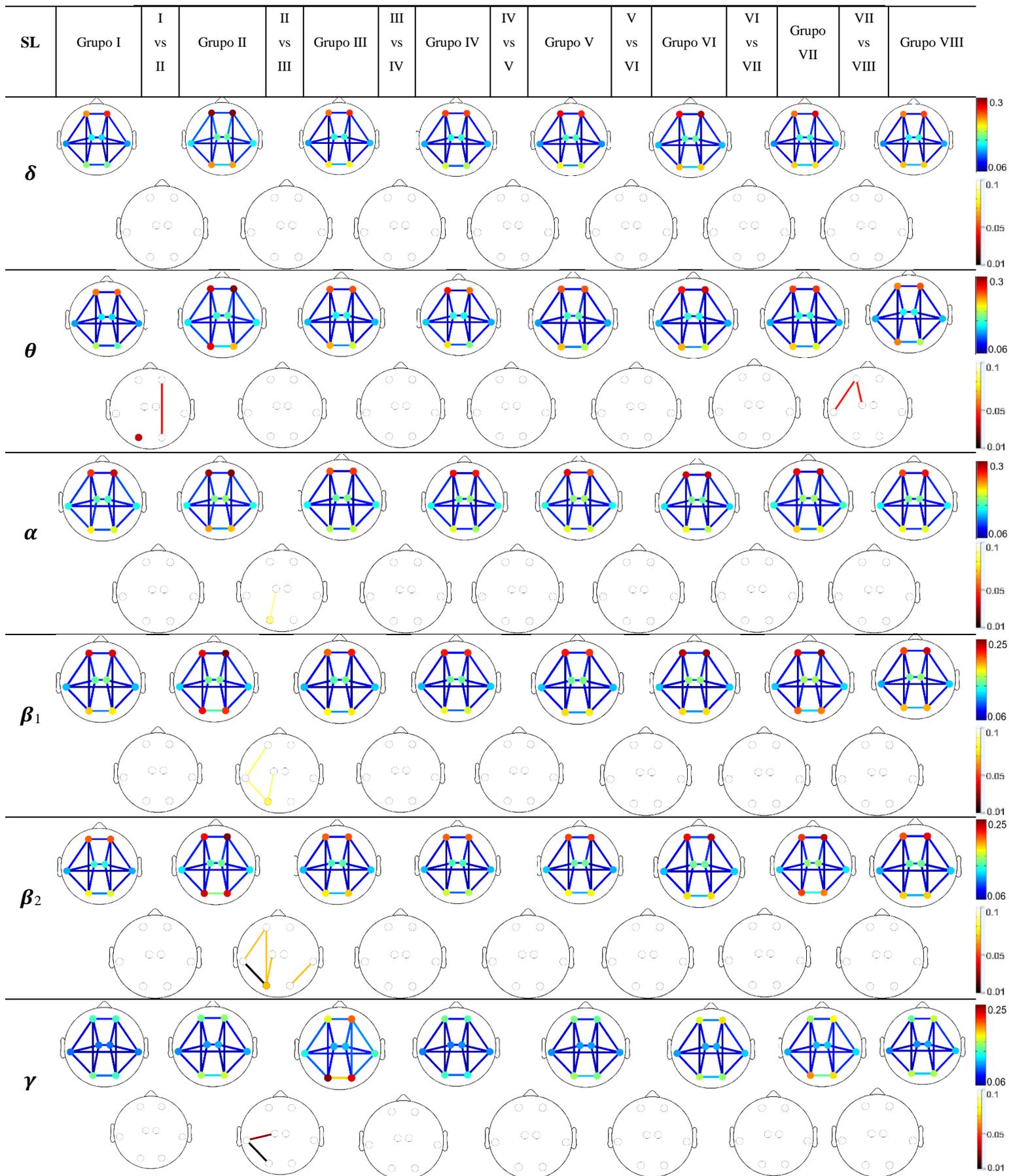


Figura 11. Valores de SL ordenados por grupos de edad y bandas de frecuencia. Para cada banda de frecuencia, la primera fila representa los patrones espaciales de SL en cada grupo de edad, mientras que la segunda fila resume los resultados del análisis estadístico entre pares de grupos de edad consecutivos.

CAPITULO 7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

7.1. INTRODUCCIÓN.....	44
7.2. DISCUSIÓN.....	44
7.2.1. ESTUDIOS PREVIOS CON LA MISMA BASE DE SEÑALES.....	44
7.2.2. OTROS ESTUDIOS PREVIOS.....	45
7.2.3. DIFERENCIAS ENTRE MEDIDAS DE CONECTIVIDAD Y SINCRONIZACIÓN.....	46

7.1. INTRODUCCIÓN

El objetivo del presente estudio consistió en encontrar patrones de maduración cerebral en la actividad MEG. Para ello, se calcularon cuatro medidas de conectividad y sincronización: COH, ICOH, PLV y SL, sobre una base de 220 sujetos sanos de 7 a 84 años.

En el este Capítulo se van a discutir los resultados obtenidos en el Capítulo 6, comparándolos con otros estudios previos del mismo campo que nos permitirán observar si las diferencias encontradas entre los grupos de edad, o en ciertas regiones cerebrales y bandas de frecuencia se han observado en otros trabajos.

7.2. DISCUSIÓN

Diversos estudios previos han abordado la caracterización de los patrones de acoplamiento cerebral, utilizando diferentes técnicas de neuroimagen aparte de MEG, como pueden ser EEG o imagen por resonancia magnética funcional (fMRI).

7.2.1. ESTUDIOS PREVIOS CON LA MISMA BASE DE SEÑALES

Muchos artículos se han escrito tomando como medida principal la potencia relativa. La potencia relativa representa la contribución relativa de varias componentes oscilatorias a la potencia global del espectro (Gómez *et ál.*, 2013). Gómez *et ál.* (2013), que usaron la misma base de señales que este TFG, observaron un incremento significativo en la potencia relativa principalmente en las bandas beta-1 y beta-2 desde la infancia a la adolescencia. Esto difiere en parte con el presente trabajo, ya que los mayores cambios en las medidas calculadas se dan de la adolescencia a la primera etapa de la adultez. Gómez *et ál.* (2013) también observaron valores decrecientes de la potencia relativa con la edad en las bandas de baja frecuencia. Estos resultados son similares a los de Matthis *et ál.* (1980) que describieron decrementos en las bandas zeta y alfa-1 con la edad en 295 niños entre 4 y 11 años. Gasser *et ál.* (1988) revelaron una reducción de la potencia absoluta en todas las bandas de frecuencia excepto la alfa-2. Todas estas investigaciones confirman que se pueden observar cambios importantes durante la maduración cerebral probablemente relacionados con las alteraciones axonales y sinápticas durante el desarrollo (De Bellis *et ál.*, 2001).

En Gómez *et ál.* (2013) los resultados muestran unos altos valores de la potencia relativa para los sensores centrales en las bandas beta-1 y beta-2, sin embargo en el presente trabajo los sensores centrales y laterales son los que registran menor actividad MEG para cualquier medida y banda de frecuencia. Al contrario que en Gómez *et ál.* (2013) para la SL la banda gamma es la única que muestra valores más altos en los sensores de la región posterior que en los de la región frontal.

Se puede observar que en la SL, en la banda zeta, existen unos ligeros incrementos en las conexiones lateral izquierda-frontal izquierda y frontal izquierda-

central izquierda en la comparación de los grupos VII y VIII, lo cual sugiere a una disminución de la actividad MEG en segundo plano (Rossini *et ál.*, 2007).

Por lo general, los resultados muestran una mayor actividad en las regiones frontales para las medidas de sincronización lo que coincide con el estudio de Anokhin *et ál.* (1996). Michel *et ál.* (1992) muestran que la fuente de actividad neuronal de beta-1 es más profunda y en una parte del cerebro más frontal que la de la banda alfa, y la actividad en beta-2 es más profunda y en regiones más frontales que la de beta-1.

7.2.2. OTROS ESTUDIOS PREVIOS

Smit *et ál.* (2012) aplicaron la SL en señales EEG en un grupo de sujetos de 5 a 71 años. Sus resultados indicaron que la SL crece en la adolescencia. Este resultado coincide con lo observado en el presente estudio, ya que existe un decremento de sincronización entre los grupos II y III. Asimismo, Smit *et ál.* (2012) observaron que para edades mayores de 55 años hay decrementos de la SL en las bandas zeta, alfa y beta. En nuestro caso, la Figura 7 muestra como en la banda zeta se encontraron diferencias significativas en la comparación de los grupos VII y VIII en determinadas conexiones intrahemisferio.

Estudios anteriores al de Smit *et ál.* (2012) sugirieron que la conectividad EEG intrahemisferio, medida con la COH, refleja la maduración cerebral y está relacionada con la difusividad medida mediante DTI (*diffusion tensor imaging*) (Teipel *et ál.*, 2009). Estos estudios junto con el de Anokhin *et ál.*, (1996) muestran que los cambios en la actividad neuronal siguen una tendencia similar hasta 50 o 60 años.

El envejecimiento cognitivo está acompañado de una serie de diferencias estructurales y funcionales en el cerebro, incluso en ausencia de una enfermedad neurodegenerativa según han demostrado estudios basados en fMRI (Mowinckel *et ál.*, 2012). Esto sólo se ha podido comprobar en parte, ya que sólo se han hecho comparaciones entre grupos de edad consecutivos. Mowinckel *et ál.* (2012) analizaron 238 sujetos sanos de 21 a 80 años y observaron un aumento de la activación bilateral en la ejecución de tareas en los sujetos de avanzada edad. Los cambios fueron más evidentes en las regiones frontales, aunque en reposo también se apreciaron algunas diferencias, como en este TFG.

Schäfer *et ál.* (2014) analizaron en tres grupos de edad la conectividad MEG entre regiones. Observaron que ésta aumentaba en las bandas zeta, alfa y beta, y disminuía en la banda gamma. Además, encontraron que la correlación espontánea de amplitud entre cada una de las 42 regiones estudiadas aumentaba con la maduración cerebral (Schäfer *et ál.*, 2014).

Muchos de los estudios revisados se centran en la maduración cerebral en edades muy tempranas. Por ejemplo, Boersma *et ál.* (2011) analizaron el EEG de 14 canales con una base de datos de 227 niños de 5 a 7 años. Sus resultados indicaron que para

todas las bandas de frecuencia la SL decrece con la edad. Asimismo, encontraron que las niñas muestran una mayor sincronización que los niños (Boersma *et ál.*, 2011).

Otros trabajos centrados en niños también hacen comparaciones con edades adultas. En este sentido, Berchicci *et ál.* (2011) analizaron el ritmo mu (8-12 Hz) en un grupo de sujetos de 20 a 39 años. A diferencia de los estudios comentados anteriormente, Berchicci *et ál.* (2011) no sólo utilizaron una condición de descanso a la hora de grabar los registros MEG, sino que algunos sujetos apretaron un objeto con su mano derecha. Gracias a ello, el ritmo mu estaba presente durante el descanso, pero desaparecía durante el agarre del objeto (Berchicci *et ál.*, 2011). En un estudio posterior con la misma base de datos y las mismas condiciones de registro de señal, Berchicci *et ál.* (2015) observaron que las propiedades funcionales del córtex sensorio-motor se desarrollan según avanza la maduración cerebral. No obstante, no se encontró ningún cambio significativo en el córtex sensorio-motor entre las dos condiciones, la de reposo y el agarre del objeto (Berchicci *et ál.*, 2015).

Siguiendo con trabajos relacionados con los cambios del córtex sensorio-motor en sujetos sanos, encontramos que la maduración más significativa se produce durante los dos primeros años de vida (Pihko *et ál.*, 2009).

Se han encontrado evidencias de una fuerte actividad alfa en los registros MEG (Salmelin y Hari, 1994), lo cual se observa en los resultados del Capítulo 6. Estudios anteriores han demostrado que con la edad se incrementa la actividad en la banda beta (Holschneider y Leuchter, 1995). Esto concuerda con este trabajo ya que en las bandas de frecuencia más altas en los grupos II y III los valores del PLV y SL son mayores.

Es importante tener en cuenta que nuestros resultados muestran la actividad MEG “normal” para sujetos con los ojos cerrados y en situación de descanso, pero otros estudios usados en la comparativa utilizan otro tipo de condiciones como tener los ojos abiertos o realizar algún tipo de tarea. Sin embargo, cada sujeto puede tener una posición ligeramente diferente en el equipo de MEG y una forma de cabeza diferente. Por esta razón, cada canal de MEG no está midiendo exactamente el mismo área del cerebro en todos los sujetos (Gómez *et ál.*, 2013).

7.2.3. DIFERENCIAS ENTRE MEDIDAS DE CONECTIVIDAD Y SINCRONIZACIÓN

La conectividad funcional mide la dependencia estadística entre dos series temporales, de esta manera se puede caracterizar las interacciones entre diferentes regiones cerebrales con ayuda de la MEG. Como medida de la conectividad usamos la COH y la ICOH que muestran la correlación lineal en función de la frecuencia. Para medir la sincronización de fase se utiliza el PLV que hace uso de la diferencia de fase relativa y en el caso de este trabajo es la medida que muestra más diferencias significativas. La sincronización generalizada se mide con la SL que se basa en la

detección de patrones que ocurren de manera simultánea y detecta las dependencias tanto lineales como no lineales entre dos señales.

En las figuras del Capítulo 6 se puede observar que las medidas de sincronización muestran más diferencias significativas que las medidas de conectividad, especialmente el PLV, por lo que son más útiles para caracterizar la maduración cerebral. Como se puede observar los valores más altos del PLV están próximos a uno, lo que indica sincronización de fase alta. Sin embargo los valores más altos de la SL rondan 0,3 lo que significa que la sincronización generalizada es baja. Los valores más grandes para cualquier medida se dan en los sensores frontales y posteriores mientras que los más bajos están en los centrales y laterales.

CAPITULO 8. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

8.1. OBJETIVOS ALCANZADOS.....	50
8.2. CONCLUSIONES.....	50
8.3. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	51

8.1. OBJETIVOS ALCANZADOS

Con la realización de este TFG se ha abordado el análisis de los cambios que provoca la edad en la actividad neuronal. Para ello se han evaluado diferentes medidas de conectividad y sincronización explicadas en el Capítulo 5 y poder caracterizar la maduración cerebral a lo largo de la vida. A continuación se va a analizar el grado de cumplimiento de los siguientes objetivos específicos:

- **Familiarización con estudios de maduración cerebral.** Se han analizado distintos artículos científicos relacionados con el estudio de la maduración cerebral mediante diversas técnicas de neuroimagen.
- **Aplicación de medidas de conectividad y sincronización con el *toolbox* HERMES.** Para poder realizar las simulaciones se ha tenido que pasar por una fase de preprocesado que ha adaptado los registros MEG a las condiciones impuestas por HERMES. A continuación, se han aplicado cuatro medidas de conectividad y sincronización para caracterizar los patrones de acoplamiento neuronal.
- **Análisis estadístico.** Se aplicó el test no-paramétricos de la prueba U de Mann-Whitney para comparar entre grupos de edad consecutivos haciendo hincapié especialmente en las diferencias entre las distintas bandas de frecuencia y los grupos de edad.
- **Análisis de resultados.** Los resultados obtenidos se han comparado con hallazgos previos para discutir las implicaciones de los mismos.

Se puede decir entonces que el objetivo global propuesto ha sido alcanzado, siendo éste: la aplicación de diferentes medidas de conectividad y sincronización para estudiar la actividad MEG espontánea en 220 sujetos sanos y comparar los resultados entre grupos de edad consecutivos para poder realizar una caracterización de los cambios en la actividad neuronal asociados a la maduración cerebral.

8.2. CONCLUSIONES

Para poder llevar a cabo este TFG se ha utilizado una base de 220 registros MEG de 5 minutos de duración cada uno realizados en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. La muestra se compone de sujetos mentalmente sanos con edades comprendidas entre los 7 y 84 años.

Para obtener los resultados finales previamente se tuvo que seguir un preprocesado de las señales MEG. Éste ha consistido en un filtrado hardware entre 0.1 y 200 Hz. A continuación, una reducción en un factor 4 de la frecuencia de muestreo.

Luego se aplicó un filtro FIR de ventana de Hamming a cada una de las seis bandas de frecuencia. Para finalizar, cada registro filtrado de 5 minutos se dividió en *trials* de 5 segundos libres de artefactos.

A continuación, se enumeran las conclusiones obtenidas al finalizar este TFG:

- i. Los artículos revisados tienden a indicar que las mayores diferencias significativas se encuentran en el paso de la infancia a la adolescencia (del grupo I al grupo II) en todas las bandas de frecuencia. Sin embargo, en el presente TFG para los sujetos analizados se puede ver que los mayores decrementos de sincronización se dan principalmente en el paso de la adolescencia a la adultez (del grupo II al grupo III) en las bandas de alta frecuencia.
- ii. La mayoría de estudios analizan tanto niños como bebés para ver el desarrollo cerebral en los dos primeros años de vida. El grupo I de este trabajo sólo consta de 9 sujetos menores de 10 años, teniendo 7 años el menor de ellos, por lo que no podemos concluir la magnitud de la maduración cerebral en estas importantes etapas tempranas del desarrollo.
- iii. Los resultados obtenidos sugieren que hay un incremento tanto de conectividad como de sincronización, aunque no significativo, de la infancia a la adolescencia para posteriormente descender estos valores durante la juventud y volver aumentar según crece la edad del sujeto. Es una tónica general para todas las bandas de frecuencia.
- iv. De acuerdo a este estudio en los mayores cambios suceden en las regiones posteriores del cerebro, mientras que en algunos artículos se denotan diferencias significativas también los sensores correspondientes a la parte frontal.
- v. Se ha podido observar que hay más estudios basados en EEG y fMRI que en MEG, por lo que en la discusión se han incluido también estas técnicas de neuroimagen. También es bastante común encontrar medidas como el PLI (*phase-lag index*) o la potencia relativa.

8.3. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

En este trabajo, la cantidad de sujetos analizados en cada grupo de edad ha sido muy variada y es uno de los aspectos que se podría mejorar en estudios futuros. Por ejemplo, el grupo I sólo cuenta con 9, mientras que el grupo III está formado por 43 sujetos. Por lo tanto, una ampliación de la base de señales MEG sería beneficioso. Otra

opción sería hacer más divisiones de grupos de edad, sobre todo durante las tres primeras décadas de edad donde los cambios suelen ser más evidentes y comparar los grupos todos con todos y no sólo los consecutivos.

Otra posible línea futura de investigación consistiría en calcular más medidas de conectividad y sincronización. De esta manera, se podrían caracterizar de manera más exhaustiva las diferencias en los acoplamientos de fase y amplitud. Asimismo, sería interesante calcular parámetros de red.

En este estudio, sólo se han utilizado sujetos sanos pero también se podrían incluir sujetos con enfermedades neurológicas. A su vez, estos 220 sujetos estaban en un estado de reposo, pero podría ser interesante en el futuro analizar su actividad MEG mientras realizan algún típico de actividad física o mental.

Por último, sería importante que futuros estudios tuvieran en cuenta el género de los sujetos, dada la diferente evolución de la maduración cerebral en hombres y mujeres.

Apéndice A. SIGLAS

COH: Coherencia.

DTI: *Diffusion tensor imaging.*

EEG: Electroencefalografía (*Electroencephalography*).

FDR: *False Discovery Rate.*

fMRI: Imagen por Resonancia Magnética funcional (*functional Magnetic Resonance Imaging*).

HERMES: HERramientas de Medida de la Sincronización.

ICOH: *Imaginary Part of Coherence.*

MEG: Magnetoencefalografía (*Magnetoencephalography*).

MSI: *Magnetic Source Imaging.*

PET: Tomografía por Emisión de Positrones (*Positron Emission Tomography*).

PLI: *Phase-Lag Index*

PLV: *Phase Locking Value.*

RM: Resonancia Magnética.

SL: *Synchronization Likelihood.*

SNC: Sistema nervioso central.

SNP: Sistema nervioso periférico.

SPECT: Tomografía por Emisión de Fotón Único (*Single Photon Emission Computerized Tomography*).

SQUID: *Superconducting Quantum Interference Device.*

TAC: Tomografía Axial Computarizada.

TFG: Trabajo Fin de Grado.

BIBLIOGRAFÍA

- Amo C, Prieto J, Esteban A, Maestú F, Fernández A, Santiuste M, Periañez JA, Galiano M, Martín M y Ortiz T. “Frontal seizures recorded by magnetoencephalography,” *Revista Neurológica*, vol. 41, no. 2, pp. 13-16, 2005.
- Amo C, Maestú F, Fernández A, Santiuste M, Egatz R, Saldaña C, Sáiz A y Ortiz T. “Temporal lobe seizure recorded by magnetoencephalography,” *Archivos de Neuro-Psiquiatria*, vol. 62, no. 3, pp. 737-740, 2004.
- Andrzejak, RG, Lehnertz, K, Moormann, F, Rieke, C, David, P y Elger, CE. “Indications of nonlinear deterministic and finite-dimensional structures in time series of brain electrical activity: Dependence on recording region and brain state,” *Physical Review E*, vol. 64, pp. 061907, 2001.
- Anokhin AP, Birbaumer N, Lutzenberger W, Nikolaev A y Vogel F. “Age increases brain complexity,” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 99, pp. 63–68, 1996.
- Armitage P y Berry G. “*Estadística para la investigación biomédica*”. Elsevier España. 1997.
- Aston R. “*Principles of Biomedical Instrumentation and Measurement*”. Merrill Publishing Company. 1990.
- Basque Center on Cognition, Brain and Language. (2008). <http://www.bcbl.eu/bcbl-facilitiesresources/meg/?lang=es> Último acceso: 12 de julio de 2016.
- Benjamini Y y Hochberg Y. ”Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing,” *Journal of the Royal Statistical Society*, vol. 57, pp. 289 -300, 1995.
- Berchicci M, Tamburro G y Comani S. “The intrahemispheric functional properties of the developing sensorimotor cortex are influenced by maturation,” *Neuroscience*, vol. 17, pp. 9-39, 2015.
- Berchicci M, Zhang T, Romero L, Peters A, Annett R, Teuscher U, Bertollo M, Okada Y, Stephen J y Comani S. “Development of Mu Rhythm in Infants and Preschool Children,” *Developmental Neuroscience*, vol. 33, no. 2, pp. 130-143, 2011.
- Blakemore SJ. “Imaging brain development: the adolescent brain,” *NeuroImage*, vol. 61, no.2, pp. 397-406, 2012.

- Boersma M, Smit D., de Bie MA., Van Baal CM, Boomsma DI, de Geus JC, Delemarre-van de Waal DA y Stam CJ. "Network Analysis of Resting State EEG in the Developing Young Brain: Structure Comes With Maturation," *Human Brain Mapping*, vol. 32, pp. 413-425, 2011.
- Braun C. "Magnetoencephalography: a method for the study of brain function in neurosurgery" *Zeitschrift für Medizinische Physik*, vol. 17, no. 4, pp. 280-287, 2007.
- Bronzino J. "*The Biomedical Engineering Handbook*". CRC Press. 2000.
- Casey BJ, Galvan A y Hare TA. "Changes in cerebral functional organization during cognitive development," *Current Opinion in Neurology*, vol. 15, no.2, pp. 239-244, 2005.
- Cohen D. "Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer," *Science*, vol. 175, no.4022, pp. 664-666, 1972.
- De Bellis M D, Keshavan M S, Beers S R, Hall J, Frustaci K, Masalehdan A, Noll J y Boring AM. "Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence," *Cerebral Cortex*, vol.11, pp. 552-557, 2001.
- De Haan W, van der Flier WM, Wang H, Van Mieghem PF, Scheltens P y Stam CJ. "Disruption of functional brain networks in Alzheimer's disease: what can we learn from graph spectral analysis of resting-state magnetoencephalography?," *Brain Connect*, vol. 2, no. 2, pp. 45-55, 2012.
- Franciotti R, Iacono D, Della Penna S, Pizzella V, Torquati K, Onofri M y Romani GL. "Cortical rhythms reactivity in AD, LBD and normal subjects: a quantitative MEG study," *Neurobiology of Aging*, vol. 27, no. 8, pp. 1100-1109, 2006.
- Gallen C, Tecoma E y Iragui V. "Magnetic source Imaging of abnormal low frequency magnetic activity in presurgical evaluations of epilepsy," *Epilepsia*, vol. 38, no. 4, pp. 452-460, 1997.
- Gasser T, Verleger R, Bächer P y Sroka L. "Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power," *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, vol. 69, pp. 91-99, 1988.

- Genovese CR, Lazar NA y Nichols T. "Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate," *NeuroImage*, vol. 15, no. 4, pp. 870-878, 2002.
- Giedd JN. "Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1021, pp. 77-85, 2004.
- Giedd JN. "The teen brain: insights from neuroimaging," *The Journal of Adolescent Health*, vol. 42, no. 4, pp. 335-343, 2008.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF, David Herman H, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL y Thompson PM. "Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, no.21, pp. 8174-8179, 2004.
- Gómez C. "Tesis Doctoral: Análisis no lineal de registros magnetoencefalográficos para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de alzheimer," *Universidad de Valladolid*, 2009.
- Gómez C, Pérez-Macías JM, Poza J, Fernández A y Hornero R. "Spectral changes in spontaneous MEG activity across the lifespan," *Journal Neural Engineering*, vol. 10, 11pp., 2013.
- González L. "Tesis Doctoral: Estudio conjunto de magnetoencefalografía y electroencefalografía en epilepsia," *Universidad Complutense de Madrid*, 2010.
- Goswami U. "Neuroscience and education," *British Journal of Educational Psychology's*, vol. 74, pp.1-14, 2004
- Hämäläinen JA, Rupp A, Soltész F, Szücs D y Goswami U. "Reduced phase locking to slow amplitude modulation in adults with dyslexia: an MEG study," *Neuroimage*, vol. 59, no. 3, pp. 2952-2961, 2012.
- Hari R. y Salmelin R. "Magnetoencephalography: From SQUIDs to neuroscience," *Neuroimage 20th anniversary special edition*, vol 61, no. 2, pp. 386-396, 2012.
- Hari R. "Magnetoencephalography in clinical neurophysiological assessment of human cortical functions," En: *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 5ª edn., pp. 1165–1197, 2005.

- Holschneider DP y Leuchter AF. "Beta activity in aging and dementia," *Brain Topography*, vol. 8, pp. 169–180, 1995.
- Hynd G, Morgan AE y Vaughn M. "Neurodevelopmental Abnormalities and Malformations". En: *Handbook of Clinical Child Neuropsychology*, 1997.
- Imada T, Zhang Y, Cheour M, Taulu S, Ahonen A y Kuhl PK. "Infant speech perception activates Broca's area: a developmental magnetoencephalography study," *Neuroreport*, vol. 17, no. 10, pp. 957-962, 2006.
- Iwaki S, Bonmassar G y Belliveau JW. "Dynamic cortical activity during the perception of three-dimensional object shape from two-dimensional random-dot motion," *Journal of Integrative Neuroscience*, vol. 12, no. 3, pp. 355-367, 2013.
- Koizumi H. "The concept of 'developing the brain: a new natural science for learning and education,'" *Brain Development*, vol. 26, no.7. pp. 434-441, 2004.
- Kolb B y Fantie B. "Development of the child brain and behavior," En: *Handbook of Clinical Child Neuropsychology*, 1997.
- Kolb B y Whishaw IQ. "Brain Plasticity and Behavior," *Annual Review of Psychology*, vol. 49, pp. 43-64, 1998.
- Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J y Varela FJ. "Measuring phase synchrony in brain signals," *Human Brain Mapping*, vol. 8, no.4, pp. 194–208, 1999.
- Leahy RM, Mosher JC, Spencer ME, Huang MX y Lewine JD. "A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom," *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, vol. 107, no. 2, pp.159-173, 1998.
- López B, Úbeda A, Planelles D, Pérez-Vidal C, Iáñez E y Azorín JM. "Aplicación de ICA para la eliminación de artefactos oculares y mandibulares en señales EEG durante la realización de tareas mentales". *Actas de las XXXV Jornadas de Automática*, 3-5 de septiembre de 2014.
- Lutter WJ, Maier M y Wakai RT. "Development of MEG sleep patterns and magnetic auditory evoked responses during early infancy," *Clinical Neurophysiology*, vol.117, no. 3, pp. 522-530, 2006.
- Maestú F, González-Marqués J, Marty G, Nadal M, Cela-Conde CJ y Ortiz T. "La magnetoencefalografía: una nueva herramienta para el estudio de los procesos cognitivos básicos," *Psicothema*, vol. 17, no. 3, pp. 459-464, 2005.

- Maestú C, Gómez-Utrero E, Piñeiro R y Sola RG. "Magnetoencefalografía: una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia," *Revista Neurológica*, vol. 28, pp. 1077-1090, 1999.
- Maestú F, Baykova E, Ruiz JM, Montejo P, Montenegro M, Llanero M, Solesio E, Gil P, Yubero R, Paul N, Pozo F y Nevado A. "Increased biomagnetic activity in healthy elderly with subjective memory complaints," *Clinical Neurophysiology*, vol. 122, no. 3, pp. 499-505, 2011.
- Mäkelä JP, Forss N, Jääskeläinen J, Kirveskari E, Korvenoja A y Paetau R. "Magnetoencephalography in neurosurgery," *Neurosurgery*, vol. 61, no. 1, pp. 147-164, 2007
- Majovski LD. "Higher cortical functions in children: A developmental perspective". En: *Handbook of Clinical Neuropsychology*. 1989.
- Matani A, Naruse Y, Terazono Y, Fujimaki N y Murata T. "Phase-interpolated averaging for analyzing electroencephalography and magnetoencephalography epochs," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 58, no. 1, pp. 71-80, 2011.
- Matthis P, Scheffner D, Benninger C, Lipinski C y Stolzis L. "Changes in the background activity of the electroencephalogram according to age," *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, vol. 49, pp. 626-635, 1980.
- McClelland JL y Siegler RS "*Mechanisms of Cognitive Development: Behavioral and Neural Perspectives*". Lawrence Erlbaum Associates. 2001.
- Méndez MA, Zuluaga P, Hornero R, Gómez C, Escudero J, Rodríguez-Palancas A, Ortiz T y Fernández A. "Complexity analysis of spontaneous brain activity: effects of depression and antidepressant treatment," *Journal of Psychopharmacology*, vol. 26, no. 5, pp. 636-643, 2012.
- Michel C M, Lehmann D, Henggeler B y Brandeis D. "Localization of the sources of EEG delta, theta, alpha and beta frequency bands using the FFT dipole approximation," *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, vol. 82, pp. 38-44, 1992.
- Min Z, Zhang W, Dickens DL, King JA y Ding L. "Sparse MEG source imaging for reconstructing dynamic sources of interictal spikes in partial Epilepsy," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 30, no. 4, pp. 313-328, 2013.

- Montez, T, Linkenkaer-Hansen, K, Van Dijk, BW y Stam, CJ. "Synchronization likelihood with explicit time-frequency priors," *NeuroImage*, vol. 33, no. 4, pp. 1117–1125, 2006.
- Mormann, F. "Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients," *Physica D*, vol. 144, no. 3, pp. 358-369, 2000.
- Mowinckel AM, Espeseth T y Westlye LT. "Network-specific effects of age and in-scanner subject motion: A resting-state fMRI study of 238 healthy adults," *NeuroImage*, vol. 63, no. 3, pp. 1364–1373, 2012.
- Mulas F, Abad L, Moreno F, Díaz A y Gandia R. "Técnicas de evaluación funcional de los trastornos del desarrollo," *Revista de Neurología*, vol. 42, no.2, pp.71-81, 2006.
- Muñoz-Yunta JA, Palau-Baduell M, Salvadó-Salvadó B, Valls-Santasusana A, Perich-Alsina X, del Rio D, Maestú F, Fernández-Lucas A y Ortiz T. "A comparative study of pragmatic language disorders and autism spectrum disorders using magnetoencephalography," *Revista de Neurología*, vol. 42, no. 2, pp. 111-115, 2006.
- Niso G, Bruña R, Pereda E, Gutiérrez R, Bajo R, Maestú F y Del-Pozo F. "HERMES: Towards an integrated toolbox to characterize functional and effective brain connectivity," *Neuroinform*, vol .11, no.4, pp. 405–434, 2013.
- Osaki Y, Doi K, Takasawa M, Noda K, Nishimura H, Ihara A, Iwaki T, Imaizumi M, Yoshikawa T, Oku N, Hatazawa J y Kubo T. "Cortical processing of tactile language in a postlingually deaf-blind subject," *Neuroreport*, vol. 15, no.2, pp. 287-291, 2004.
- Oswal A, Brown P y Litvak V. "Synchronized neural oscillations and the pathophysiology of Parkinson's disease," *Current Opinion in Neurology*, vol. 26, no. 6, pp. 662-670, 2013.
- Pastor J y Sola R. "Fundamentos biofísicos de la Magnetoencefalografía," *Revista de Neurología*, vol. 34, no.9, pp. 843-850, 2002.
- Pastor J. "Fundamentos biofísicos de la de la actividad neuronal," *Revista de Neurología*, vol. 30, pp. 741-755, 2000.
- Parra J, Martinez E y Iragui J. "*Magnetoencefalografía. Manual de Electroencefalografía.*" McGraw-Hill, 2002.

- Peña C, Bowsher K y Samuels-Reid J. “FDA-approved neurologic devices intended for use in infants, children, and adolescents,” *Neurology*, vol. 63, no. 7, pp.1163-1167, 2004.
- Poza J. “Tesis Doctoral: Análisis tiempo-frecuencia de la actividad magnetoencefalográfica espontánea en la enfermedad de Alzheimer,” *Universidad de Valladolid*, 2008.
- Pihko E, Nevalainen P, Stephen J, Okada Y y Lauronen L. “Maturation of somatosensory cortical processing from birth to adulthood revealed by magnetoencephalography,” *Clinical Neurophysiology*, vol. 120, no. 8, pp. 1552-1561, 2009.
- Rahkonen P, Nevalainen P, Lauronen L, Pihko E, Lano A, Vanhatalo S, Pesonen AK, Heinonen K, Rääkkönen K, Valanne L, Autti T, Andersson S y Metsäranta M. “Cortical somatosensory processing measured by magnetoencephalography predicts neurodevelopment in extremely low-gestational-age infants,” *Pediatric Research*, vol. 73, no. 6, pp. 763-771, 2013.
- Rosselli M. “Maduración cerebral y desarrollo cognoscitivo,” *Revista Latinoamericana de ciencias sociales, niñez y juventud*, vol. 1, no. 1, 2002.
- Rossini P M, Rossi S, Babiloni C y Polich J. “Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration,” *Progress in Neurobiology*, vol. 83, pp. 375–400, 2007.
- Salmelin R y Hari R. “Characterization of spontaneous MEG rhythms in healthy adults,” *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, vol. 91, no. 4, pp. 237-248, 1994.
- Sánchez Morillo D. “Tesis Doctoral: Procesado y Transmisión de Señales Biomédicas para el Diagnostico de Trastornos y Enfermedades del Sueño”, *Universidad de Cádiz*, 2008.
- Solimán S y Srinath MD. “*Señales y Sistemas continuos y discretos.*” Prentice Hall, 1999.
- Sarvas J. “Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problema,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 32, no. 1, pp. 11-22, 1987.
- Schäfer CB, Morgan BR, Ye AX, Taylor MJ y Doesburg SM. “Oscillations, Networks, y Their Development: MEG Connectivity Changes with Age,” *Human Brain Mapping*, vol. 35, pp. 5249–5261, 2014.

- Smit D, Boersma M, Schnack H, Micheloyannis S, Boomsma D, Hulshoff H, Stam CJ y de Geus E. "The brain matures with stronger functional connectivity and decreased randomness of its network" *PLoS One*, vol. 7, no. 5, 2012.
- Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL y Toga AW. "Mapping cortical change across the human life span," *Nature Neuroscience*, vol. 6, no. 3, pp. 309-315, 2003.
- Stam CJ y Van Dijk BW. "Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets," *Physical D*, vol. 163, no. 3, pp. 236–251, 2002.
- Swinney KR y Wiskwo JP. "A calculation of the magnetic field of a Nerve Action Potential," *Biophysical Journal*, vol. 32, no.2, pp. 719-731, 1980.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O y Pernier J. "A ring-shaped distribution of dipoles as a source model of induced gamma-band activity," *Clinical Neurophysiology*, vol. 110, no. 8, pp. 660, 1999.
- Tatum W O, Dworetzky B A y Schomer DL. "Artifact and Recording Concepts in EEG," *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 28, pp. 252-263, 2011.
- Teipel SJ, Pogarell O, Meindl T, Dietrich O y Sydykova D. "Regional networks underlying interhemispheric connectivity: an EEG and DTI study in healthy ageing and amnesic mild cognitive impairment," *Human Brain Mapping*, vol. 30, pp. 2098-2119, 2009.
- Theiler J. "Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data," *American Physical Society*, vol. 34, pp. 2427–2432, 1986.
- Toga AW, Thompson PM y Sowell ER. "Mapping brain maturation," *Trends in Neuroscience*, vol. 29, no. 3, pp. 148-159, 2006.
- Velmurugan J, Sinha S y Satishchandra P. "Magnetoencephalography recording and analysis," *Annals of Indian Academy of Neurology*, vol. 7, no. 1, pp. 113-119, 2014.
- Wang N, Wei L y Li Y. "Analysis of characteristics of alpha electroencephalogram during the interaction between emotion and cognition based on Granger causality," *Journal of Biomedical Engineering*, vol. 29, no. 6, pp. 1021-1026, 2012.

Zhang W, Reynoso-Alcántara V y Silva-Pereyra J. “Magnetoencefalografía: mapeo de la dinámica espaciotemporal de la actividad neuronal,” *Suma Psicológica*, vol. 21, no.2, pp. 45-53, 2014.

Zimmerman JE, Thiene P y Harding JT. “Design and operation os stable Rfbaised superconducting point contact, quantum devices and a note on the properties of perfectly clean metal contacts,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 41, 1970.